

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



APLICAÇÕES DA PROTEÍNA C REATIVA NA PRÁTICA CLÍNICA VETERINÁRIA:
ESTUDO DE 19 CASOS

FILIPA FURTADO DE MEDEIROS

ORIENTADOR:
DOUTOR JOSÉ HENRIQUE DUARTE CORREIA

TUTOR:
DOUTOR TELMO FILIPE FERREIRA CASIMIRO

2022

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



APLICAÇÕES DA PROTEÍNA C REATIVA NA PRÁTICA CLÍNICA VETERINÁRIA:
ESTUDO DE 19 CASOS

FILIPA FURTADO DE MEDEIROS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vitor
Villa de Brito

ORIENTADOR:

DOUTOR JOSÉ HENRIQUE DUARTE CORREIA

VOGAIS:

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix
Lourenço

TUTOR:

DOUTOR TELMO FILIPE FERREIRA CASIMIRO

2022

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: FILIPA FURTADO DE MEDEIROS

Título da Tese ou Dissertação: APLICAÇÕES DA PROTEÍNA C REATIVA NA PRÁTICA CLÍNICA VETERINÁRIA: ESTUDO DE 19 CASOS

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2022

Designação do curso de
Mestrado ou de
Doutoramento: MESTRADO INTREGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

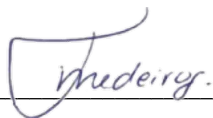
* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 20 de dezembro de 2022

Assinatura: _____



Agradecimentos

Em primeiro lugar, à minha mãe, Rosa, a minha melhor amiga, que sempre me apoiou incondicionalmente e incentivou a seguir os meus sonhos, que esteve sempre presente nos bons e maus momentos da minha vida e que fez vários sacrifícios para que nunca me faltasse nada. Agradeço ao universo por uma mamã tão amorosa e cuidadosa que fez de mim a pessoa que sou hoje. Serei sempre a sua libelinha!

Ao meu orientador, Professor Doutor José Henrique Correia, que para além de um excelente docente que transmitiu conhecimentos base tão importantes para o meu futuro profissional de uma forma interessante e didática, revelou ser um orientador sempre simpático, dedicado e disponível.

Ao meu tutor, Doutor Telmo Casimiro, por ter aceitado embarcar nesta viagem comigo, pela transmissão do seu incrível (e invejável) raciocínio clínico, por toda a ajuda prestada na execução desta tese e pelas mensagens “não és chata nenhuma” quando me sentia um incómodo. És, sem dúvida alguma, um exemplo inspirador de um médico veterinário, em todos os sentidos.

Aos médicos veterinários, enfermeiros, auxiliares e restantes funcionários do HEV, por me terem recebido de braços abertos, pela passagem constante de conhecimentos e bons momentos proporcionados.

Ao POCO e ao Miguel que ajudaram a manter a minha sanidade mental ao alinharem sempre em viajar comigo (*inside joke*) e pelas nossas conversas profundas. É um gosto estar *fly* na vossa companhia.

Ao Tiago, que em tão pouco tempo tornou-se uma pessoa tão importante na minha vida. *You're so genuine and I'll always be here for you.*

Ao Nico, por fazer-me crescer a tantos níveis e por motivar-me a ser uma melhor pessoa e veterinária. Sabes que terei sempre um carinho especial por ti.

À Catarina e ao Johnny, das melhores pessoas que tenho na minha vida, pelas vossas almas tão puras e por todas as conexões partilhadas.

Ao Diogo, o meu *buddy* de turnos de hospital e de estudo, parceiro de passeios infinitos, de idas constantes ao cinema, de planos espontâneos mesmo quando estava estafado do estágio e um dos meus maiores apoios. O que seria de mim sem ti?

Aos meus filhotes de 4 patas, Alfa e Beta, tantas vezes os únicos que queria ao meu lado e que motivaram a conclusão deste curso.

APLICAÇÕES DA PROTEÍNA C REATIVA NA PRÁTICA CLÍNICA VETERINÁRIA: ESTUDO DE 19 CASOS

Resumo

A presente tese de dissertação visou sintetizar as aplicações da proteína C reativa (PCR) em Medicina Veterinária, assim como caracterizar diversos parâmetros de 19 casos retrospectivos, desde a amostra em estudo, os exames complementares de diagnóstico utilizados e o tratamento prescrito, em que a concentração sérica da PCR se encontrasse aumentada de acordo com os valores de referência de cada laboratório.

Após extensa pesquisa bibliográfica, apurou-se um aumento da concentração sérica da PCR em doenças do foro cardiovascular e circulatório (por exemplo, tromboembolismo e insuficiência cardíaca), do foro endócrino (por ex. pancreatite aguda e diabetes mellitus), do foro gastrointestinal (por ex. enteropatias inflamatórias crônicas e enterite parvoviral canina), do foro neoplásico (por ex. neoplasia mamária e mastocitomas), do foro neurológico (por ex. meningite-arterite responsiva a esteróides), do foro ortopédico (por ex. discoespondilite e osteoartrite), do foro respiratório (por ex. pneumonia bacteriana) e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A amostra do estudo retrospectivo inclui 19 cães de 15 raças distintas e com idades compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos, sendo a média das idades 2,4 anos e a mediana 1 ano. Considerando a anamnese e exame físico efetuado na consulta observou-se que 73,7% (n=14) dos animais se apresentavam letárgicos, sendo este o sinal clínico mais preponderante. Mais de metade dos animais exibiam dor cervical e febre (63,2%, n=12), assim como hiporexia (52,6%, n=10).

Todos os animais (n=19) realizaram análises sanguíneas sendo a alteração mais frequente no caso do hemograma a leucocitose (78,9%, n=15) e a neutrofilia (63,2%, n=12). Paralelamente, no caso das bioquímicas, as alterações mais prevalentes foram o aumento das enzimas hepáticas (42,1%, n=8) e a hipoalbuminémia (26,3%, n=5).

Verificou-se que apenas dois animais foram submetidos a eutanásia, posteriormente à emissão da alta clínica pelo médico veterinário responsável. Identificou-se ainda uma relação significativa entre a taxa de sobrevivência e o estado mental ($p = 0,0014$).

Palavras-chave: Proteína C reativa; proteínas de fase aguda; resposta de fase aguda; meningite-arterite responsiva a esteróides; cão.

APPLICATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN IN VETERINARY CLINICAL PRACTICE: STUDY OF 19 CASES

Abstract

The present dissertation aimed to summarize the applications of C-reactive protein (CRP) in the veterinary medicine field, as well as to characterize several parameters of 19 retrospective cases in which serum concentrations of CRP were increased according to the reference values of each laboratory, such as the sample under study, the complementary diagnostic tests used, and the treatment prescribed.

After extensive bibliographic research, it was established that an elevated serum concentration of CRP was present in cardiovascular and circulatory diseases (e.g., thromboembolism and heart failure), endocrine diseases (e.g., acute pancreatitis and diabetes mellitus), gastrointestinal diseases (e.g., chronic inflammatory enteropathies and canine parvoviral enteritis), neoplastic diseases (e.g. mammary tumours and mast cells tumour), neurological diseases (e.g. steroid-responsive meningitis-arteritis), orthopaedic diseases (e.g. diskospondylitis and osteoarthritis), respiratory diseases (e.g. bacterial pneumonia) and systemic inflammatory response syndrome.

The retrospective study sample includes 19 dogs of 15 different breeds and ages ranging from 6 months to 12 years, with a mean age of 2.4 years and a median age of 1 year. The anamnesis and physical examination performed at consultation showed that 73.7% (n=14) of the animals were lethargic, this being the most prevalent clinical sign. More than half of the animals exhibited neck pain and fever (63.2%, n=12), as well as hyporexia (52.6%, n=10).

All animals (n=19) underwent blood counts with the most frequent alteration in the case of blood count being leucocytosis (78.9%, n=15) and neutrophilia (63.2%, n=12). In parallel, regarding blood biochemistry the most prevalent changes were increased liver enzymes (42.1%, n=8) and hypoalbuminemia (26.3%, n=5).

Only two animals underwent euthanasia, after the issuance of clinical discharge by the attending veterinarian. A significant relationship between survival rate and mental status ($p = 0.0014$) was identified.

Keywords: C-reactive protein; acute phase proteins; acute phase response; steroid-responsive meningitis-arteritis; dog.

Índice geral

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Figuras	ix
Lista de Gráficos	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Abreviaturas	xi
1. Breve relatório das atividades desenvolvidas durante o estágio	1
2. Revisão bibliográfica	3
2.1. Proteínas de fase aguda positivas e negativas	3
2.2. Caracterização da proteína C reativa e mecanismo de síntese	6
2.3. Mecanismo de ação da proteína C reativa	8
2.4. Níveis fisiológicos e alterações biológicas	12
2.4.1. Idade	12
2.4.2. Género	13
2.4.3. Gestação	13
2.4.4. Ritmo circadiano	14
2.4.5. Fatores ambientais	14
2.5. Alterações patológicas	14
2.5.1. Doença do foro cardiovascular e circulatório	14
2.5.2. Doença do foro exócrino e endócrino	16
2.5.3. Doença do foro gastrointestinal	18
2.5.4. Doença do foro neoplásico	20
2.5.5. Doença do foro neurológico	23
2.5.6. Doença do foro ortopédico	24
2.5.7. Doença do foro respiratório	27
2.5.8. Síndrome de resposta inflamatória sistémica	27
3. Aplicações da proteína C reativa na prática clínica veterinária: estudo de 19 casos.....	28
3.1. Objetivos do estudo	28
3.2. Materiais e métodos	28
3.2.1. Seleção de casos clínicos	28
3.2.2. Critérios de inclusão da amostra	28

3.2.3. Critérios de exclusão da amostra	29
3.3. Variáveis em estudo	29
3.4. Recolha de dados e análise estatística	29
3.5. Resultados	29
3.5.1. Caracterização da amostra em estudo	29
3.5.2. Caracterização dos antecedentes médicos, medicações previamente administradas e apresentação clínica	30
3.5.3. Caracterização dos exames complementares efetuados	33
3.5.4. Internamento e caracterização dos protocolos terapêuticos	37
3.5.5. Relação entre a taxa de sobrevivência e outras variáveis	39
4. Discussão	39
5. Limitações do estudo	45
6. Conclusão	46
7. Referências bibliográficas	47

Índice de Figuras

Figura 1 – Ativação de plaquetas, leucócitos, células endoteliais e complemento no contexto de inflamação em resposta a citocinas pró-inflamatórias (segundo McFadyen et al, 2018)	11
---	----

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Alterações nas concentrações séricas da PCR em cadelas gestantes (segundo Kuribayashi et al, 2003)	13
Gráfico 2 – Alterações nas concentrações séricas da PCR durante a hospitalização de 13 cães com pancreatite. As linhas sólidas representam os cães sobreviventes e as linhas tracejadas indicam os cães que morreram ou foram sujeitos a eutanásia (segundo Keany et al, 2021)	17
Gráfico 3 – Distribuição dos animais por género	30
Gráfico 4 – Distribuição dos animais por estado reprodutivo	30
Gráfico 5 – Distribuição dos antecedentes médicos verificados nos 19 casos	31
Gráfico 6 – Terapêutica específica instituída antes da 1ª consulta realizada no HEV ...	31
Gráfico 7 – Sinais clínicos observados na realização do exame físico	32
Gráfico 8 – Alterações verificadas na realização das análises sanguíneas – hemograma.....	34
Gráfico 9 – Alterações verificadas na realização das análises sanguíneas – bioquímicas.....	34
Gráfico 10 – Resultados da colheita e análise do líquido cefalorraquidiano	36
Gráfico 11 – Protocolos terapêuticos prescritos após avaliação médico-veterinária	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Concentrações séricas de PFA em animais saudáveis consoante diferentes estudos (segundo Céron et al, 2005 – mais informação de cada valor tabelado no estudo de Céron)	12
Tabela 2 – Concentrações séricas medianas da PCR em cães saudáveis e cães com neoplasia mamária consoante a fase clínica (segundo Tecles et al, 2005)	22
Tabela 3 – Valores de referência e média dos resultados obtidos da concentração sérica da PCR	36
Tabela 4 – Diferentes alterações registadas nos exames imagiológicos realizados em 12 casos	37

Lista de Abreviaturas

AGA	Alfa-1 glicoproteína ácida
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
ALT	Alanina aminotransferase
ASA	Amiloide sérica A
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
bisPC	bis(fosfocolina)
C1q	<i>Complement component 1q</i>
CAPCSI	<i>Canine acute pancreatitis clinical severity index</i>
CIBDAI	<i>Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index Score</i>
CO	Cirurgia ortopédica
CPV-2	<i>Canine parvovirus 2</i>
DM	Diabetes mellitus
DPO	Dias pós-operatório
DVC	Doença valvular crónica
EIC	Enteropatias inflamatórias crónicas
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPP	Enteropatia por perda de proteína
FAS	Fosfatase alcalina
GGT	Gamaglutamiltransferase
HEV	Hospital Escolar Veterinário
Hp	Haptoglobina
hsPCR	<i>High sensitivity</i> proteína C reativa
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
ICAM-1	<i>Intracellular adhesion molecule 1</i>
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
LCR	Líquido cefalorraquidiano

LDLC	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i>
LPS	Lipopolissacarídeos
MAC-1	<i>Macrophage-1 Antigen</i>
MCAI	<i>Modified canine activity index</i>
mPCR	Proteína C reativa monomérica
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
PA	Pancreatite aguda
PB	Pneumonia bacteriana
PCR	Proteína C reativa
PFA	Proteínas de fase aguda
PIF	Peritonite infecciosa felina
pPCR	Proteína C reativa pentamérica
RFA	Resposta de fase aguda
RX	Radiografia
SADR	Sem alterações dignas de registo
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistémica
SNC	Sistema nervoso central
TAC	Tomografia axial computadorizada
TEV	Tromboembolismo venoso
TMN	<i>Tumour-node-metastasis</i>
TNF-α	<i>Tumour necrosis factor alfa</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule 1</i>

1. Relatório das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

A realização do estágio curricular constitui um dos componentes do plano de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa que visa o treino e aprofundamento dos conhecimentos adquiridos em diversas áreas.

O referido estágio foi realizado no Hospital Escolar Veterinário (HEV) da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa, sob orientação do Professor Doutor José Henrique Duarte Correia e tutoria do Doutor Telmo Filipe Ferreira Casimiro, e decorreu entre 1 de outubro de 2021 e 31 de março de 2022, perfazendo um total de seis meses.

O HEV localiza-se em Lisboa e está permanentemente aberto, prestando vários serviços (consultas, internamento, cirurgia e imagiologia) por marcação ou em regime de urgência. De modo a possibilitar a maior aprendizagem possível das várias vertentes, as semanas do estágio curricular foram distribuídas entre cirurgia, dermatologia, imagiologia, medicina geral, medicina interna, oftalmologia, oncologia e unidade de isolamento e doenças infecciosas, em turnos diários rotativos entre as 8-15h, 14-21h ou 8-20h ou em turnos rotativos noturnos entre as 20-8h.

A medicina geral compreendeu as consultas de prevenção (vacinação, desparasitação e colocação de *microchips*) e terapêuticas (de primeira opinião, de segunda opinião, de referência ou para seguimento da evolução clínica do paciente). A autora teve a oportunidade de assistir a várias consultas, participando na contenção física do animal, realização de exames físicos, administração de medicações, vacinas e desparasitantes, colheita de sangue para hemograma, análise bioquímica e ionograma, colheita de urina para urinanálise, assim como o acondicionamento das amostras e preenchimento de fichas de requisição laboratorial.

O serviço de internamento no HEV é caracterizado por estar subdividido em 3 unidades distintas – internamento de cães, de gatos e de pacientes com doenças infetocontagiosas. As atividades executadas são semelhantes; no entanto, no último existem medidas de biossegurança mais restritas inerentes ao serviço. No internamento a autora esteve responsável pela alimentação e passeio dos animais internados, assim como a manutenção dos cuidados básicos de higiene, monitorizações clínicas regulares, incluindo exames de estado geral, exames neurológicos, medição de glicémia e pressão arterial, preparação e administração de medicação por diferentes vias (oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa) e fluidoterapia, colocação e remoção de cateteres endovenosos e sistemas de soro, limpeza de feridas e realização de pensos, auxílio em algiações e assistência em situações de emergência. Para além disto, foi

possível entender a abordagem mais adequada para a transmissão de informações aos tutores e como realizar uma passagem de casos de forma apropriada e sucinta.

A rotação no serviço de cirurgia consistiu em cargos de ajudante de cirurgião, anestesista e circulante. Além disso, a autora teve a oportunidade de receber os animais para cirurgia e verificar as questões burocráticas necessárias, colocação de cateteres endovenosos, preparação e colocação do sistema de soro quando aplicável, preparação e administração de fármacos pré-anestésicos, intubação, realização de tricotomia e assepsia da zona cirúrgica e acompanhamento pós-cirúrgico. As cirurgias assistidas incluíram colocação de *bypass* subcutâneo ureteral, enucleações do globo ocular, esplenectomias, hemilaminectomia, nodulectomias, orquiectomias, ovariohisterectomia, resolução de rotura de ligamentos, procedimentos odontológicos, entre outras.

No serviço de imagiologia, a autora auxiliou no posicionamento correto dos animais, seleção das constantes radiográficas, observação de exames endoscópicos, monitorização anestésica, discussão dos resultados obtidos e lista de diagnósticos diferenciais subjacentes.

Este estágio foi crucial para a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e a sua aplicação prática, desenvolvendo o raciocínio clínico e as *soft-skills* da autora, essenciais para o seu futuro profissional.

2. Revisão bibliográfica

2.1. Proteínas de fase aguda positivas e negativas

A resposta de fase aguda (RFA) é uma reação imunitária inata local e sistêmica precoce, não específica, que engloba uma vasta gama de respostas fisiopatológicas, tais como pirexia, leucocitose, alterações hormonais, esgotamento da proteína muscular (Jain et al, 2011), estado catabólico secundário, depleção sérica de ferro e zinco, entre outros (Javard et al, 2017), com o objetivo de auxiliar a restabelecer a homeostase e minimizar os danos tecidulares quando o sistema é afetado por traumatismo, infecção, stress, cirurgia, neoplasia ou inflamação. Sob a influência da interleucina 1 (IL-1), do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e especialmente da interleucina 6 (IL-6), a síntese proteica é aumentada nos hepatócitos, linfonodos, amígdalas, baço e leucócitos. Essas proteínas produzidas são chamadas de proteínas de fase aguda (PFA) (Tizard 2017) e são cruciais para a expressão de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos (Jain et al, 2011).

As concentrações de PFA podem aumentar (PFA positivas) ou diminuir (PFA negativas) em resposta à inflamação. A concentração sérica máxima de PFA é normalmente atingida dentro de 24 a 48h após o início do estímulo desencadeante. Observa-se um declínio coincidente com a recuperação da inflamação, e geralmente, a regulação de *feedback* limita a resposta, levando à resolução dentro de 4-7 dias após o estímulo inicial, caso não ocorra mais nenhum estímulo (Jain et al, 2011). As PFA positivas podem ser divididas em dois grupos: o primeiro grupo, que inclui as PFA com aumentos de 10 a 100 vezes em animais domésticos na presença de inflamação, como por exemplo a proteína C reativa (PCR) e amiloide sérica A (ASA); e um segundo grupo, que corresponde às PFA que aumentam 2 a 10 vezes como por exemplo a haptoglobina (Hp) e a alfa-1 glicoproteína ácida (AGA). No caso dos cães a proteína C reativa e a amiloide sérica A são as proteínas de fase aguda mais relevantes e em relação aos gatos, a ASA e a AGA (Cray et al, 2009; Rosa and Mestrinho, 2019).

Em relação à PFA positivas, estas concentrações podem ser medidas e utilizadas no diagnóstico, prognóstico, monitorização da resposta ao tratamento e rastreios gerais de saúde, interpretadas cuidadosamente em conjunto com sinais clínicos e análises sanguíneas. São também consideradas biomarcadores quantitativos de patologia, altamente sensíveis à inflamação, mas pouco específicas, uma vez que a sua elevação pode ocorrer em doenças não-inflamatórias (Cerón et al, 2005).

A proteína C reativa será discutida posteriormente com mais detalhe, mas os seus níveis aumentam drasticamente até 50 000 vezes durante processos inflamatórios. A concentração sérica de PCR aumenta dentro de 6h após estímulo e atinge o pico às 48h. Como a semivida plasmática da PCR é de cerca de 19 horas, as concentrações séricas de PCR em circulação diminuem exponencialmente quando os estímulos terminam (Sung et al, 2021).

A amiloide sérica A modula a resposta imunitária atraindo células inflamatórias para os tecidos e levando à produção de múltiplas citocinas pró-inflamatórias (Tizard 2017). Além disso, tem várias outras funções, incluindo o transporte de colesterol para o fígado para a sua excreção na biliar, efeito inibidor sobre a febre, recrutamento de células imunitárias para locais inflamados, tais como monócitos, leucócitos e células T, e indução de enzimas autodegradantes (Jain et al, 2011). Os níveis de ASA no sangue podem ser indicativos de patologia infecciosa e viral como peritonite infecciosa felina (PIF), calicivirose, clamidiose, leucemia e imunodeficiência felina (Tizard 2017; Rosa and Mestrinho, 2019). De acordo com um estudo realizado por Sasaki (2003) em gatos submetidos a cirurgia, a concentração de ASA começa a aumentar em aproximadamente 3 a 6 horas, atingindo o pico 21 – 24h pós-operatório.

A haptoglobina é sintetizada principalmente pelos hepatócitos, mas também por outros tecidos, como pele, pulmão e rim. A Hp estimula a angiogénese e liga-se à hemoglobina livre libertada pelos eritrócitos, inibindo assim a sua oxidação com lípidos e proteínas (Tizard 2017), justificando a diminuição sérica de Hp em casos de hemólise. Durante o processo de ligação à hemoglobina, a haptoglobina sequestra o ferro dentro da hemoglobina, impedindo as bactérias utilizadoras de ferro de beneficiarem da hemólise, tornando-o indisponível, e consequentemente inibindo a proliferação e invasão bacteriana. A diminuição da haptoglobina pode sustentar um diagnóstico de anemia hemolítica, especialmente quando correlacionada com uma diminuição da contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, e um aumento da contagem de reticulócitos (Jain et al, 2011). Em gatos, a concentração sérica de Hp encontra-se especialmente elevada na PIF e em neoplasias hematológicas (Tizard 2017). Esta PFA aumenta 24h após o estímulo e atinge picos entre 36 – 48h.

A alfa-1 glicoproteína ácida é sintetizada pelos hepatócitos e é um agente anti-inflamatório e imunomodulador com atividade anti neutrofílica e anti complemento. A AGA aumenta a secreção do antagonista dos recetores da IL-1 por macrófagos e possui a capacidade de ligar-se a diversas substâncias, como por exemplo fenobarbital, heparina e histamina (Céron et al, 2005). A AGA pode ser utilizada para monitorizar

gatos infetados com retrovírus submetidos a terapia com interferão ω felino (Leal et al, 2014). Esta proteína de fase aguda encontra-se aumentada em gatos anémicos com presença de piotórax, abscessos ou esteatonecrose (Ottenjann et al, 2006). Em casos de neoplasia felina, a concentração de AGA demonstra ser inconsistente, variando de acordo com o tipo de tumor (Rosa and Mestrinho, 2019). A concentração sérica de AGA normalmente aumenta 2 a 10 vezes, 8h após estímulo e atinge o pico às 36h.

Em relação às PFA negativas, a albumina é a PFA negativa mais relevante, constituindo 35-50% das proteínas plasmáticas de cães e gatos saudáveis. A albumina é responsável por cerca de 75% da pressão osmótica do plasma e é uma fonte importante de aminoácidos que podem ser utilizados pelo animal quando necessário (Ceron et al, 2005). Postula-se que a diminuição da síntese de albumina seja para permitir que o *pool* não utilizado de aminoácidos seja usado para gerar PFA positivas e outros mediadores importantes da inflamação (Cray et al, 2009). Outras PFA negativas são, por exemplo, a transferrina, responsável pelo transporte de ferro na circulação, e a transtirretina, ligando de retinol e cortisol que estão envolvidos no transporte de vitaminas e hormonas (Jain et al, 2011).

As PFA clássicas, como a albumina e o fibrinogénio, embora atualmente mais fáceis e menos dispendiosas de medir, parecem ter um valor clínico inferior no diagnóstico e monitorização da inflamação. Por exemplo, uma diminuição do rácio albumina/globulina fornece uma estimativa da resposta de fase aguda na infeção ou inflamação em cães e gatos, devido à diminuição da concentração de albumina e ao aumento da concentração de globulinas. No entanto, a sensibilidade e especificidade deste rácio para detetar patologia clínica ou subclínica não é tão eficiente como as PFA positivas. Além disso, a utilização do fibrinogénio como PFA em cães e gatos demonstra ter sido amplamente ultrapassada, há um tempo significativo, pela crescente disponibilidade de análises específicas para PFA, que mostram respostas maiores e mais rápidas na estimulação do que o aumento de 2 a 4 vezes observado na concentração de fibrinogénio (Ceron et al, 2005).

Uma vez que a resposta de fase aguda começa antes de ocorrerem alterações imunológicas específicas, esta pode ser utilizada como um marcador precoce antes de ocorrerem alterações no leucograma, sendo a sua magnitude relacionada com a gravidade da doença. Por esta razão, a monitorização de patologia pode ser considerada como uma das aplicações mais interessantes e promissoras das PFA (Vilhena et al, 2018; Rosa and Mestrinho, 2019).

Atualmente, a concentração de PFA pode ser determinado utilizando *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), radioimunoensaio, nefelometria, imunoturbidimetria, *Western blot* e análise do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) (Cray et al, 2009).

2.2. Caracterização da proteína C reativa e mecanismos de síntese

A proteína C reativa é uma proteína plasmática homopentamérica de fase aguda inflamatória, altamente conservada, que foi inicialmente descoberta em 1930 por Tillet e Francis enquanto investigavam os soros de pacientes que sofriam de infecção aguda por *Pneumococcus*, sendo nomeada pela sua reação com o polissacarídeo-C capsular deste. A PCR é sintetizada principalmente nos hepatócitos, mas estudos relatam a sua síntese noutro tipo de células, tais como células musculares lisas, macrófagos, células endoteliais, linfócitos e adipócitos, embora se considere que a produção extra-hepática da PCR não influencie significativamente a sua concentração plasmática (McFadyen et al, 2018). A PCR tem diversos homólogos em vertebrados e alguns invertebrados e é um membro da família das pentraxinas, que inclui outras moléculas estruturalmente relacionadas, tais como a ASA. É importante notar que, uma vez que não existe um *pool* de armazenamento para a PCR, aumentos da sua concentração sérica são explicados pela síntese *de novo* (Hillström 2016).

A PCR, que tem um tamanho molecular de aproximadamente 120 kDa (Moutachakir et al, 2017), é classificada principalmente como um marcador agudo de inflamação, mas a constante investigação estabeleceu novas funções relevantes que esta proteína desempenha na inflamação. Na presença de cálcio, a PCR liga-se a polissacarídeos como a fosfocolina de microrganismos e desencadeia a via clássica do complemento da imunidade inata, através da ativação do C1q (Sproston and Ashworth, 2018), uma glicoproteína complexa com uma região da cabeça globular tipo C-terminal, responsável pelo reconhecimento de diversas estruturas moleculares, e uma cauda tipo N-terminal de colagénio que medeia os mecanismos com efeito imunitário (Thiele et al, 2018). A ativação da molécula C1q na via do complemento conduz à opsonização de agentes patogénicos e, embora a PCR inicie as vias de fase fluída da defesa do hospedeiro ativando a via do complemento, pode também iniciar vias mediadas por células através da ativação do complemento e da ligação aos recetores Fc de IgG (Sproston and Ashworth, 2018). A PCR liga-se aos recetores Fc levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células fagocitárias, acelerando a remoção de resíduos celulares, células danificadas ou apoptóticas e agentes patogénicos estranhos (Nehring et al, 2017). A PCR detém a capacidade de reconhecer moléculas próprias e estranhas

com base no reconhecimento de padrões (*Pattern Recognition Receptors*), algo que outros ativadores da via do complemento, como a IgG, não podem alcançar, visto que estas moléculas só reconhecem epítomos antigénicos distintos (Du Clos 2000), os *Pathogen Associated Molecular Patterns* (Yi and Wu, 2021).

Sendo primeiramente sintetizada como monómeros e depois montada num pentâmero no retículo endoplasmático da célula de origem, a PCR é retida no retículo endoplasmático dos hepatócitos devido à sua ligação com duas carboxilesterases, gp60a e gp50b (Macintyre et al, 1994). Enquanto em estado de repouso, ou seja, não inflamatório, a PCR é libertada lentamente do retículo endoplasmático, mas após um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, a ligação da PCR às carboxilesterases diminui e ocorre a sua rápida secreção. A estimulação da síntese de PCR ocorre principalmente em resposta às citocinas pró-inflamatórias, sobretudo IL-6, com a IL-1 e o TNF- α reforçando o efeito (Sproston and Ashworth, 2018).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada por várias células, incluindo células inflamatórias, queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, sintetizada nas fases iniciais da inflamação, que induz a produção de várias proteínas de fase aguda. A sua função principal envolve a resposta do hospedeiro à infeção, redução da produção de fibronectina, albumina e transferrina e a estimulação das células T *helper* CD4⁺, iniciando a ligação entre a imunidade inata e a adquirida (Tanaka et al, 2014). Embora seja predominantemente uma citocina pró-inflamatória, em algumas células a IL-6 pode ter efeitos regenerativos e anti-inflamatórios através da sinalização do recetor de IL-6 ligado à membrana (Sproston and Ashworth, 2018).

O TNF- α é um componente da RFA e é produzido principalmente por monócitos e macrófagos, mas também por numerosas células imunitárias como neutrófilos, células *natural killer* e eosinófilos, mediando vários processos desde proliferação celular, diferenciação e apoptose. Normalmente, o TNF- α não é detetável num hospedeiro saudável, mas os seus níveis séricos tornam-se elevados em várias afeções inflamatórias e infecciosas (Zelová et al, 2013). O principal estimulante da produção de TNF- α são os lipopolissacarídeos (LPS) presentes na membrana exterior de bactérias Gram-negativas, essenciais para a sua forma e função, atuando também como um fator de virulência (Bennett et al, 2020). Do mesmo modo, muitas outras condições patológicas, como inflamação por traumatismo e cicatrização comprometida de feridas, impulsionam a sua produção (Zelová et al, 2013). O TNF- α e a IL-6 induzem a transcrição da PCR em hepatócitos, o que corresponde a um aumento de mRNA de PCR (Sproston and Ashworth, 2018).

Mold et al (1982) mostraram que a PCR proporciona proteção a murganhos contra infecções causadas pelo agente patogénico Gram-positivo *Streptococcus pneumoniae* através da ligação ao polissacarídeo-C pneumocócico na parede celular e ativação da via do complemento. Murganhos pré-tratados com 200µg de PCR antes de serem experimentalmente infetados mostraram um aumento na percentagem de sobrevivência em todas as doses do agente patogénico testadas.

Szalai e os seus colaboradores (1998) demonstraram que a PCR pode conferir benefícios protetores contra a bactéria Gram-negativa *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, ao aumentar a eliminação sérica precoce de bactérias injetadas por via endovenosa e reduzindo a disseminação de bactérias no fígado e baço durante as fases iniciais da infeção, permitindo assim que os ratos sobrevivam.

Povoa e os seus colegas (2005) constataram que a PCR tem capacidade de mediar a resposta do hospedeiro ao *Staphylococcus aureus*, através da sua função protetora contra infeções e aumento da fagocitose deste agente patogénico. Patterson e Mora (1968) observaram que o aumento da resistência à infeção intra-articular com *S. aureus* em galinhas estava associado a um aumento da concentração sérica da PCR e que as preparações isoladas da proteína exibiam atividade antibacteriana. Mulholland e Cluff (1964) descobriram que as alterações induzidas por endotoxinas na infeção local com *S. aureus* em coelhos estavam correlacionadas com os níveis circulantes de leucócitos no sangue, paralelos ao aumento da PCR. Black et al (2004) notaram que a PCR aumenta a fagocitose *in vitro* de muitos microrganismos, incluindo *S. aureus*, pelos leucócitos.

Resumidamente, inúmeros estudos indicam que a PCR não é apenas um marcador de infeção e inflamação, assumindo um papel protetor contra infeções bacterianas, principalmente através da ativação do complemento e subsequente opsonização dos agentes patogénicos.

2.3. Mecanismos de ação da proteína C reativa

A indução da expressão e secreção da PCR pelos hepatócitos é principalmente regulada pela IL-6 e, em menor grau, pela IL-1, como explicado anteriormente. Em contraste, o interferão- α , que caracteriza as infeções virais e crises de lúpus eritematoso sistémico, as estatinas e o monóxido de azoto suprimem a indução da expressão da PCR por citoquinas pró-inflamatórias, resultando assim numa fraca correlação dos níveis séricos de PCR com infeções virais (Enocsson et al, 2009; McFadyen et al, 2018).

A PCR proporciona a primeira linha de defesa do hospedeiro em relação ao agente patogénico (Ansar et al, 2013). O sistema PCR consiste numa forma pentamérica (pPCR) de circulação funcional inerte, que é transformada após exposição ao calor, ureia, stress oxidativo ou microambiente ácido na sua isoforma estrutural intermédia altamente pró-inflamatória, pPCR*, e por fim na PCR monomérica (mPCR). Embora mantendo uma estrutura pentamérica, a pPCR* é estruturalmente mais relaxada do que a pPCR, expondo assim os neoepítópos que são reconhecidos por anticorpos específicos e permitem a ligação de C1q, cuja importância foi referida previamente. Assim, a pPCR* partilha as suas propriedades pró-inflamatórias com a isoforma totalmente dissociada mPCR. A dissociação da pPCR na sua isoforma estrutural pró-inflamatória, provocando a ativação do sistema PCR, ocorre em células necróticas, apoptóticas e isquémicas, estruturas regulares de β -sheet, membranas das células ativadas (plaquetas, monócitos, células endoteliais, entre outras) e/ou superfície de micropartículas, esta última por ligação à fosfocolina (McFadyen et al, 2018).

A dissociação da pPCR para mPCR produz alterações marcantes na solubilidade das respetivas isoformas estruturais. Enquanto a pPCR é solúvel, a sua dissociação produz uma mudança de uma conformação proteica terciária em β -sheet para protómeros com uma estrutura terciária α -helicoidal (Braig et al, 2017), tornando assim a mPCR altamente insolúvel. Este facto, em conjunto com o facto da mPCR ser gerada localmente em tecidos inflamados, levou à teoria de que esta isoforma era predominantemente uma forma da PCR ligada a tecidos (Hoeger and Harris, 2020).

Tanto a pPCR* como a mPCR podem causar ativação de 1) plaquetas, 2) leucócitos, 3) células endoteliais e 4) complemento (McFadyen et al, 2018):

1) As plaquetas, que medeiam a trombose e hemostase, têm importantes funções imunitárias inatas. A este respeito, a mPCR tem demonstrado capacidade de ativar plaquetas através da sua capacidade de induzir a exocitose de grânulos alfa – que contêm mais de 300 proteínas, incluindo fator von Willebrand, fator de crescimento derivado de plaquetas, trombospondina e fibrinogénio – e ativação das glicoproteínas IIb/IIIa, responsáveis pela agregação plaquetária durante a hemostase e afinidade para o fator Von Willebrand e fibrinogénio (Noetzli and Italiano Jr, 2018; Tummala and Rai, 2022). Curiosamente, a membrana das plaquetas ativadas parece ser um substrato essencial na dissociação da pPCR e, neste contexto, o crescimento de trombos *in vitro* apresenta a capacidade de dissociar a PCR, promovendo assim o crescimento de trombos (McFadyen et al, 2018).

2) Foi demonstrado que a mPCR é capaz de ativar monócitos e o Mac-1 (*Macrophage-1 Antigen*) resultando numa maior aderência de monócitos *in vitro*. Além disso, os monócitos estimulados pela mPCR induzem uma geração de radicais livres de oxigénio (Eisenhardt et al, 2009). Embora a ligação de mPCR a monócitos seja parcialmente dependente dos recetores gama Fc (CD64, CD32, CD16), estudos indicam que aparentemente as balsas lipídicas são essenciais para a ligação de mPCR, uma vez que a perturbação destas com estatinas inibe completamente a ligação de mPCR (Ji et al, 2009). De acordo com as propriedades pró-inflamatórias da mPCR, os neutrófilos, como resposta à estimulação da mPCR, estimulam a ligação Mac-1, o que se correlaciona com um aumento da adesão dos neutrófilos às células endoteliais ativadas *in vitro*. Além disso, a mPCR estimula a produção de IL-8 a partir dos neutrófilos através da produção intracelular de peroxinitritos (McFadyen et al, 2018). Um estudo de Braig et al (2017), onde foi realizado um rastreio microscópico intravital da pPCR na inflamação experimental do músculo cremáster induzida por LPS em murganhos, demonstrou que pouco tempo depois da injeção endovenosa, a pPCR era detetada na microcirculação, demonstrando que durante o curso da inflamação a pPCR ligou-se a leucócitos transmigradores em vênulas pós-capilares e foi transportada para o tecido perivascular inflamado.

3) A mPCR consegue ativar células endoteliais e, em condições normais, o endotélio mantém um estado de quiescência, de modo prevenir a adesão indesejada de plaquetas e leucócitos. No entanto, ao ser ativado, o endotélio inflamado estimula a expressão de inúmeros recetores de adesão, o que facilita a interação plaquetária e leucocitária. Dois dos principais recetores de adesão endotelial, a molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula 1 de adesão celular vascular (VCAM-1), são estimulados pelas células endoteliais em resposta à estimulação da mPCR (Ji et al, 2009). A ICAM-1 serve como um importante contra-recetor para a integrina linfocitária e, assim, aumenta o recrutamento de leucócitos para locais de inflamação endotelial. Além disso, liga o fibrinogénio e funciona assim como um contra-recetor importante para as glicoproteínas IIb/IIIa, mediando então a adesão estável das plaquetas ao endotélio inflamado. Da mesma forma, a VCAM-1 liga-se à integrina leucocitária do antigénio 4, promovendo a adesão de leucócitos (McFadyen et al, 2018).

4) A mPCR e pPCR* ligam-se facilmente ao C1q, levando assim à ativação vigorosa da cascata clássica do complemento, que acaba por culminar na formação do complexo de ataque de membrana (Braig et al, 2017). A ativação dos primeiros componentes do complemento (C1q) promove a opsonização e a eliminação de partículas, enquanto a ativação dos componentes do complemento terminal (C5-9) é pró-inflamatória e resulta

em lise e necrose celular (Gershov et al, 2000). Trabalhos experimentais recentes demonstraram que a cabeça globular de C1q apenas pode ligar-se à mPCR dissociada ou à pPCR* alterada espacialmente, mas não à pPCR, representando o determinante estrutural crucial na regulação da ativação do complemento (Braig et al, 2017). Curiosamente, a mPCR parece demonstrar um papel duplo na regulação do sistema do complemento, uma vez que não só serve para ativar a cascata do complemento, mas também funciona como regulador do grau de ativação do complemento (O'Flynn et al, 2016). A este respeito, a mPCR pode ligar proteínas reguladoras do complemento, tais como o fator H, que aumenta a sua ligação a células apoptóticas e necróticas e bloqueia a libertação de citocinas por macrófagos, tais como TNF- α e IL-8, e direciona-as para locais de lesões celulares (Mihlan et al, 2009).

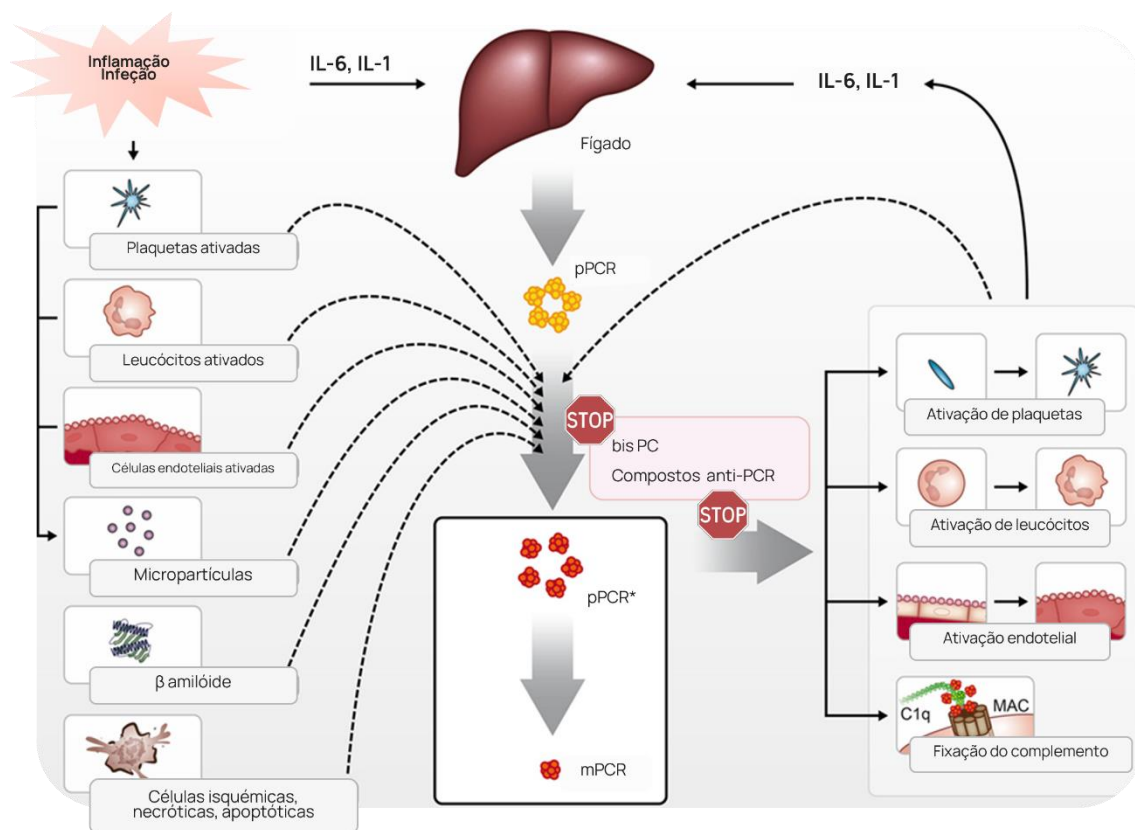


Figura 1 - Ativação de plaquetas, leucócitos, células endoteliais e complemento no contexto de inflamação em resposta a citocinas pró-inflamatórias (segundo McFadyen et al, 2018).

McFadyen e os seus coautores (2018) investigaram o potencial inibitório do 1,6 bis-fosfocolina (bisPC) na mudança conformacional da pPCR com o objetivo terapêutico aplicado em transplantes alogênicos e reconheceram que a estabilização da pPCR com bisPC revoga os seus efeitos imunomoduladores e consequente inibição do

agravamento da rejeição aguda do transplante, representando assim uma estratégia terapêutica imunomoduladora nova e promissora no transplante alogênico.

2.4. Níveis fisiológicos e alterações biológicas

As concentrações séricas das proteínas de fase aguda mais relevantes em cães e gatos adultos saudáveis, conforme determinado por diferentes investigadores nos seus respetivos estudos estão quantificadas (Tabela 1). Tal como com outros parâmetros bioquímicos, estes valores devem ser interpretados com cautela e recomenda-se que cada laboratório estabeleça e utilize os seus próprios valores de referência.

É relevante referir que no caso das alterações biológicas, a raça não está mencionada uma vez que não foram encontradas referências bibliográficas concernentes a esse parâmetro.

Tabela 1 - Concentrações séricas de PFA em animais saudáveis consoante diferentes autores (segundo Céron et al, 2005 – mais informação de cada valor tabelado no estudo de Céron).

Proteína de fase aguda	Cães	Gatos
PCR	< 5 mg/L < 10 mg/L 0.22 - 4.04 mg/L 0.8 - 16.4 mg/L 8.4 ± 4.6 mg/L 0.48 ± 0.17 mg/L	—————
ASA	Não detetável – 2.19 mg/L Não detetável – 69.6 mg/L 1.15 ± 2.53 mg/L	10.21 ± 8.32 mg/L
Hp	0 - 3 g/L 0.3 – 1.8 g/L	0.04 – 3.84 g/L 1.30 ± 0.64 g/L
AGA	322 ± 202 µg/mL 509 ± 117 µg/mL 302 ± 74 µg/mL < 380 µg/mL 480 ± 149 µg/mL	0.1 – 0.48 g/L 1.2 ± 0.62 g/L

2.4.1. Idade

Segundo o estudo publicado por Céron et al (2005), não foram encontradas diferenças significativas relacionadas com idade e as PFA séricas em animais saudáveis. No entanto, parece que a resposta das PFA em condições inflamatórias é

maior em animais adultos porque, após inoculação experimental com óleo de terebintina ou *Staphylococcus aureus*, o pico da concentração de PCR foi significativamente maior em cães de 3-18 meses em comparação com cães de 1 mês de idade.

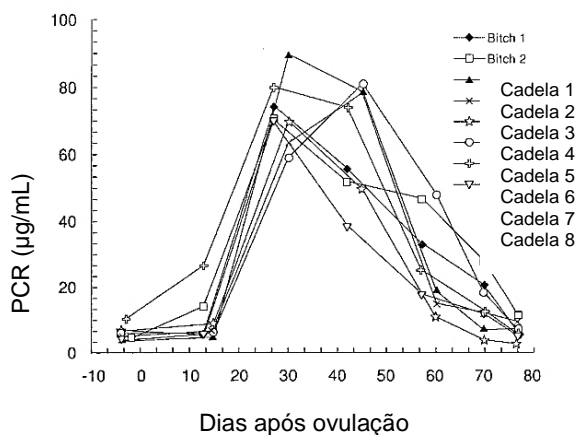
2.4.2. Género

Com o objetivo de definir as concentrações fisiológicas da PCR, Kuribayashi et al (2003) quantificaram a mesma em 70 machos e 74 fêmeas, da raça Beagle com idades compreendidas entre os 3-72 meses, mantidos em ambiente controlado segundo as *guidelines* de bem-estar animal. A concentração média, quantificada pelo método ELISA no género masculino foi de 7,9 µg/ml e nas fêmeas de 8,3 µg/ml. Estes valores, para além de estarem em conformidade com estudos anteriores, no que diz respeito aos níveis fisiológicos da PCR em cães saudáveis mantidos quer em casas particulares quer em canis de 57 criadores (Yamamoto et al, 1994), permitiram concluir que não existem diferenças significativas nas concentrações séricas da PCR entre machos e fêmeas.

2.4.3. Gestação

O estudo anteriormente referido, para além de ter como finalidade a medição das concentrações séricas fisiológicas da PCR em cães de raça Beagle de várias idades, também avaliou a relação entre a concentração sérica de PCR e a gestação. Desta forma, 8 fêmeas saudáveis de raça Beagle com idades entre os 1-6 anos foram submetidas a colheitas de sangue a cada 15 dias de intervalo. Os resultados estão apresentados no gráfico 1, demonstrando que a concentração sérica máxima de PCR variou entre 70.2-90.4 µg/ml, observada entre os 30-45 dias após a ovulação.

Gráfico 1 – Alterações nas concentrações séricas da PCR em cadelas gestantes (adaptado de



Apesar das causas subjacentes ao aumento da concentração sérica da PCR durante a gestação ainda não serem totalmente entendidas, pensa-se que a influência das hormonas, que afetam as PFA, sejam um dos mecanismos envolvidos (Kuribayashi et al, 2003).

2.4.4. Ritmo circadiano

Otobe e seus colaboradores (1998) realizaram um estudo em 10 cães saudáveis (5 fêmeas e 5 machos) da raça Beagle, mantidos em ambiente controlado com o objetivo de avaliar possíveis variações das concentrações da PCR, ao longo de 24 horas e/ou de 4 semanas. Para tal, recolheram 7 amostras com um intervalo de 3 horas durante 24 horas, repetindo o mesmo procedimento 1 semana após. Para determinar as variações diárias da PCR, obtiveram 3 amostras uma vez por semana, ao longo de 4 semanas. Concluíram então que não existiam quaisquer alterações significativas nas concentrações da PCR, quer ao longo dum dia, quer ao longo dum mês.

2.4.5. Fatores ambientais

Cães saudáveis mantidos em domicílios particulares apresentaram valores séricos de PCR mais elevados ($8,4 \pm 4,6$ mg/L) do que cães mantidos em instalações sob controlo higiénico ($0,48 \pm 0,17$ mg/L), possivelmente devido à sua exposição a fatores ambientais que estimulam o sistema imunológico. Os efeitos ambientais também podem ser responsáveis pela alta variação intra-individual nos valores séricos de PCR registados em cães saudáveis (Céron et al, 2005).

2.5. Alterações patológicas

2.5.1. Doença do foro cardiovascular e circulatório

As doenças cardiovasculares e o tromboembolismo venoso (TEV) estão intimamente ligados e partilham antecedentes de risco comuns. Atualmente, existe um debate na comunidade científica sobre a possibilidade da inflamação e/ou da PCR estarem ligadas ao desenvolvimento do TEV. Tendo em conta que a PCR é conhecida por exercer efeitos protrombóticos e estar ligada a vários fatores de risco para o TEV, um estudo de medicina humana de Kunutsor et al (2017) pressupôs que o aumento dos níveis séricos base circulantes da PCR estariam associados ao risco subsequente de TEV. Neste

contexto, avaliaram a magnitude da PCR com o risco de TEV numa população de 2420 homens sem historial prévio de TEV. Os resultados demonstram que seria pouco provável que o aumento da concentração sérica da PCR tenha uma relevância causal para o desenvolvimento de TEV, mas seja antes um marcador de risco de TEV. Um estudo de Yu-Yan Wu et al (2022) concluiu que a concentração sérica da PCR estava aumentada em 76% dos pacientes humanos com TE pulmonar.

No desenvolvimento de isquémia miocárdica, a produção hepática de pPCR é estimulada sob a regulação da IL-6. A pPCR circula no sangue, onde pode interagir com micropartículas, plaquetas ativadas, leucócitos e células endoteliais no miocárdio isquémico, o que desencadeia a dissociação da pPCR nas suas formas pró-inflamatórias pPCR* e mPCR. Por sua vez, estas isoformas estruturais pró-inflamatórias da PCR agravam a lesão tecidual ao promover a adesão de leucócitos e deposição de plaquetas no endotélio isquémico, resultando em última análise na formação de trombos microvasculares e, portanto, em obstrução microvascular. Além disso, a pPCR*/mPCR aumentam a transmigração de leucócitos que libertam grânulos e exacerbam a lesão tecidual. A pPCR*/mPCR ao ativar o complemento provoca diretamente lesão tecidual através da formação do complexo de ataque de membrana. Estes efeitos pró-inflamatórios da PCR resultam num aumento da lesão miocárdica e consequente diminuição da função cardíaca (McFadyen et al, 2018).

Inicialmente pensava-se que a aterosclerose era apenas uma doença de deposição de lípidos arteriais, sendo agora considerada uma doença inflamatória. Este processo começa com a lesão do endotélio vascular em resposta aos principais fatores de risco (por exemplo, hipertensão), levando à oxidação e à absorção por macrófagos de lipoproteína de baixa densidade de colesterol (LDLC) e acelerando a formação de estrias de gordura, o início do desenvolvimento da placa aterosclerótica (Backes et al, 2004; McFadyen et al, 2018). Estes primeiros passos da aterogénese envolvem a produção de citocinas pró-inflamatórias, causando estimulação hepática e secreção de PCR. Estudos *in vivo* demonstraram que a mPCR acumula-se em locais de inflamação endotelial, resultando numa maior adesão e transmigração de leucócitos (Braig et al, 2017). Diversos ensaios demonstraram que concentrações normais a elevadas da PCR são um marcador de prognóstico útil para futuros eventos vasculares e, recentemente, níveis elevados de hsPCR (PCR de alta sensibilidade) foram determinados como um fator de risco no desenvolvimento de AVC isquémico, independentemente da gravidade da aterosclerose (Jiménez et al, 2015; Polyakova and Mikhaylov, 2020).

Vários ensaios clínicos em animais mostraram alterações significativas nos marcadores de inflamação sistêmica, como PCR, leucócitos, entre outros, em doenças cardíacas, incluindo insuficiência cardíaca (Petrič et al, 2018). Um destes estudos sugeriu que a redução das concentrações de IL-1 usando manipulação dietética estava associada à melhoria da caquexia e do prognóstico (Boswood 2009). Assim sendo, existem evidências de estimulação inflamatória em animais com doença cardíaca e, como nas pessoas, pode representar tanto um alvo terapêutico como um indicador de prognóstico.

Um estudo de Rush et al (2006), com o objetivo de determinar se cães com doença valvular crônica (DVC) apresentavam um aumento da concentração plasmática de PCR em comparação com cães clinicamente estáveis, concluiu que, de facto, os cães com DVC exibiam concentrações séricas mais elevadas de PCR, o que pode ser explicado devido ao aumento da expressão dos recetores de endotelina em áreas espessadas dos folhetos valvulares, o que ativa o fator nuclear kappa B (NF-κB), aumentando a produção de mediadores inflamatórios. No entanto, neste estudo não houve uma relação significativa entre o grau de sopro e a concentração de PCR nos cães com DVC e, para além disso, a concentração de PCR não foi significativamente diferente entre cães com ou sem insuficiência cardíaca congestiva.

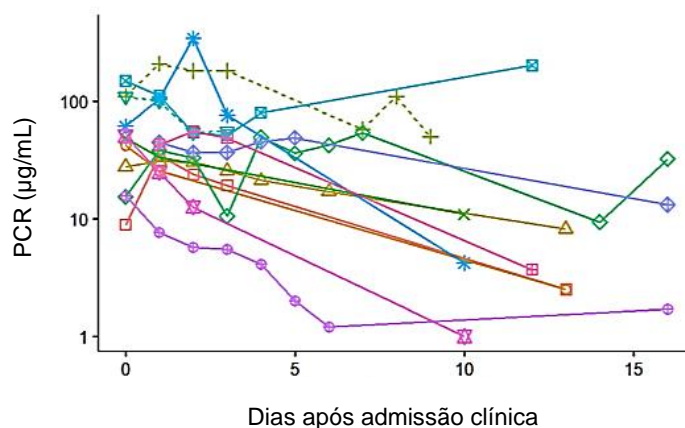
Esperemos que alguns dos benefícios da medição da PCR previstos na medicina humana se repercutam e criem novas oportunidades no campo médico veterinário.

2.5.2. Doença do foro endócrino

A pancreatite aguda (PA) em cães e gatos é definida como uma inflamação totalmente reversível do pâncreas com a presença histológica de edema, infiltrado neutrofílico e necrose (Ettinger et al, 2017, capítulo 289). Okanishi et al (2019) determinaram que as concentrações séricas de PCR se encontravam significativamente mais elevadas em cães com PA e diminuíram significativamente durante o tratamento, havendo uma correlação entre os níveis plasmáticos da PCR e os sinais clínicos, assim como o desfecho do caso. Keany et al (2021) concluíram que a maioria dos cães sobreviventes mostrou uma diminuição das concentrações séricas da PCR durante a hospitalização e na reavaliação e que os cães não sobreviventes apresentavam níveis de PCR mais elevados do que a maioria dos cães sobreviventes, representado no Gráfico 2. Além disso, verificaram que as concentrações séricas da PCR aumentaram de acordo com a pontuação do índice modificado de atividade (MCAI) tanto em sobreviventes como não sobreviventes, mas não foi encontrada qualquer relação

significativa entre as concentrações séricas de PCR e o índice de gravidade clínica da pancreatite aguda canina (CAPCSI).

Gráfico 2 – Alterações nas concentrações séricas da PCR durante a hospitalização de 13 cães com PA. As linhas sólidas representam os cães sobreviventes e as linhas tracejadas indicam os cães que morreram ou foram sujeitos a eutanásia (segundo Keany et al, 2021).



A diabetes mellitus (DM) é uma perturbação metabólica caracterizada por hiperglicémia inapropriada, devido a uma deficiência absoluta ou relativa de secreção de insulina, ou a uma redução da eficácia biológica da insulina, ou ambas (Amanullah et al, 2010). Pan et al (2017) deduziram que níveis plasmáticos elevados de hsPCR estavam associados positivamente ao desenvolvimento de DM tipo 2, não sendo, no entanto, considerado um fator de risco, mas uma consequência da presença de hiperglicémia. Vários estudos (Yang et al, 2017; Li et al, 2020; Missel et al, 2021) mostraram que os níveis de PCR estão associados à obesidade, ao aumento índice glicémico em jejum e à diminuição da sensibilidade à insulina, todos componentes associados à resistência à insulina. Além disso, múltiplos estudos epidemiológicos demonstraram que o aumento da concentração sérica da PCR pode prever o desenvolvimento de futuros DM tipo 2. Por exemplo, o *Women's Health Study* demonstrou uma associação entre a PCR e estados insulino-resistentes, sendo que entre as mulheres saudáveis, níveis elevados de IL-6 e PCR estavam associados a um risco acrescido para o desenvolvimento de DM tipo 2. Além disso, o *Cardiovascular Health Study* também confirmou que, numa população de idosos, níveis séricos elevados de PCR previam o desenvolvimento de DM tipo 2. Finalmente, *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*, mostrou que concentrações plasmáticas elevadas de PCR entre pacientes com resistência à insulina estavam associadas a um maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2 e reconheceu ainda uma correlação significativa entre a PCR e componentes de resistência à insulina. Estes dados estão de acordo com o

estudo recente de Speelman et al (2022) que concluiu que os níveis de PFA são regulados por citocinas e glucocorticoides pró-inflamatórios, ambos associados ao desenvolvimento de DM tipo 2, especulando que as PFA sejam a ligação causal entre os fatores de risco fisiológicos e o desenvolvimento de resistência à insulina. Cheng et al (2018) reconheceram que níveis séricos elevados de PCR aumentam significativamente o risco de DM tipo 2, mas não podem determinar o risco de desenvolvimento de DM tipo 1.

O hipotireoidismo é a doença da tiróide mais comum e uma das doenças endócrinas mais comuns em cães, resultante da diminuição da produção de T4 e T3, que pode surgir devido a uma anomalia em qualquer etapa do eixo hipotalâmico-hipófise-tiróide (Ettinger et al, 2017, capítulo 299). Tayde et al (2017) concluíram que os níveis de marcadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-6 e hsPCR, encontravam-se significativamente elevados em casos de hipotireoidismo em comparação com o grupo controlo. A terapia com levotiroxina resultou num declínio significativo dos níveis plasmáticos destas citocinas pró-inflamatórias, no entanto, os níveis permaneceram elevados em comparação com os controlos saudáveis. Porém, estudo prévios tal como o de Aksoy et al (2013) tiveram resultados que sugerem que as mulheres com hipotireoidismo subclínico têm níveis semelhantes de hs-PCR em comparação com mulheres saudáveis e a obtenção do estatuto de eutiroideu através da terapia de substituição não alterou nenhum destes parâmetros. Além disso, um artigo de Tvarijonaviciute et al (2013) mostrou que não foram observadas alterações significativas nos níveis de hs-PCR antes e depois do tratamento em cães, demonstrando assim um conflito na bibliografia e a necessidade de aprimorar o conhecimento na relação entre a PCR e o seu nível após o tratamento de hipotireoidismo.

É importante referir que os estudos apresentados para a diabetes mellitus e o hipotireoidismo baseiam-se principalmente em medicina humana, uma vez que os estudos na área de medicina veterinária são escassos, mostrando a relevância da sua replicação dirigida a animais de companhia.

2.5.3. Doença do foro gastrointestinal

As enteropatias inflamatórias crónicas (EIC) compreendem um grupo importante de afeções em cães, que se caracterizam por sinais gastrointestinais crónicos persistentes ou recorrentes e provas histopatológicas de inflamação primária da mucosa intestinal, cuja etiogénese se pensa estar relacionada com uma predisposição genética associada a fatores ambientais, como antigénios dietéticos (Sacoer et al, 2020). No estudo

prospetivo por Heilmann et al (2018) verificou-se que uma concentração sérica de PCR de ≥ 9.1 mg/L poderia diferenciar os cães com EIC que requerem tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor dos que responderiam a uma dieta de eliminação ou terapia antibiótica. Outro estudo realizado por Otoni et al (2018) apurou que as concentrações séricas de PCR estão relativamente mais elevadas em casos de IBD em comparação com cães saudáveis e que os níveis da PCR diminuíram significativamente após o início do tratamento, o que está de acordo com o estudo de Tamura et al (2019). Porém, não foi demonstrada uma correlação entre o CIBDAI (*Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index Score*) e a gravidade das lesões histopatológicas e a concentração sérica de PCR. No entanto, como visto em vários estudos uma das maiores utilidades clínicas é a monitorização da resposta ao tratamento em cães com IBD, uma vez que uma dieta ou terapia médica eficaz está associada a uma diminuição na concentração sérica de PCR (Ettinger et al, 2017, capítulo 271).

A enteropatia por perda de proteína (EPP) é uma síndrome de perda excessiva de proteínas através da mucosa gastrointestinal (Covin and Steiner, 2022). Inúmeras doenças podem levar ao surgimento EPP em cães, incluindo EIC, IBD, linfangiectasia, linfoma, ulceração gastrointestinal, invaginação crônica, infeções fúngicas e parasitismo excessivo por nemátodos (Lidbury 2015). Equilino et al (2015) mostraram no seu estudo que as concentrações séricas de PCR eram significativamente mais elevadas em cães com EPP do que naqueles que apresentavam enteropatia responsiva à dieta, provavelmente devido à menor gravidade de inflamação intestinal desta em relação à EPP. Este estudo também relatou que um aumento ligeiro a moderado da concentração sérica de PCR era um indicador de prognóstico negativo em cães com EPP, estando associado a um risco acrescido de morte ou eutanásia.

A enterite parvoviral canina é uma doença aguda causada pelo parvovírus canino tipo 2 (CPV-2), altamente contagioso, sendo uma das causas predominantes de morbidade e mortalidade em cães com menos de 6 meses, com taxas de sobrevivência bastante baixas, caso não seja iniciado um tratamento adequado (Mazzaferro 2020). As concentrações séricas de PCR podem ser utilizadas para fornecer informação prognóstica em cães clinicamente doentes com infeção por CPV-2. Um estudo prospetivo de Kocaturk et al (2015) descobriu que as concentrações séricas médias de PCR eram significativamente mais elevadas em cães com enterite parvoviral em comparação com o grupo controlo. Além disso, este estudo também relatou que a PCR superou a ceruloplasmina, haptoglobina e albumina na distinção entre cães sobreviventes e não sobreviventes. As concentrações séricas de PCR acima de 92,4 mg/L previram a mortalidade de doentes com uma sensibilidade de 91%. Um estudo de

McClure et al (2013) está em concordância, visto que o nível plasmático da PCR revelou ser moderadamente preciso na diferenciação entre sobreviventes e não sobreviventes de enterite parvoviral canina adquirida naturalmente num grupo de 79 filhotes de cachorros às 24h após a admissão.

Uma das utilizações principais da PCR em gastroenterologia humana inclui a redução da duração da terapia antibiótica (von Dach et al, 2020). Assim sendo, a profissão veterinária tem uma noção de futuras aplicações da sua medição, existindo um estudo atual aplicado em Medicina Veterinária, nomeadamente de Covin e Steiner (2022).

2.5.4. Doença do foro neoplásico

Em medicina humana, a PCR tem sido recentemente utilizada como preditor de sobrevivência em algumas doenças neoplásicas, tais como linfoma, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, cancro pancreático, carcinoma de células escamosas, cancro colorretal, carcinoma de células escamosas renais e cancro prostático androgénico-independente (Tecles et al, 2005; Casamassima et al, 2005; Beer et al, 2008).

Os mediadores celulares de inflamação são constituintes importantes do ambiente local das neoplasias. Em alguns tipos de neoplasia, as condições inflamatórias são precedentes à alteração maligna. Em contrapartida, noutros tipos de neoplasias, uma alteração oncogénica induz um microambiente inflamatório que promove o desenvolvimento dos tumores. Independentemente da sua origem, a inflamação latente presente no microambiente tumoral tem efeito estimulante de neoplasias, ao auxiliar na proliferação e sobrevivência de células malignas, promovendo a angiogénese e formação de metástases, subvertendo as respostas imunitárias adaptativas e alterando as respostas às hormonas e agentes quimioterápicos. As vias moleculares desta inflamação no envolvimento com neoplasias ainda estão a ser desvendadas, resultando na identificação de novas moléculas alvo que podem levar a um melhor diagnóstico e tratamento (Mantovani et al, 2008).

Num estudo realizado por Tecles e os seus colegas (2005), foram recolhidas amostras de sangue de cães adultos, pacientes nos Hospitais Escolares da Universidade de Milão e Murcia. Após o diagnóstico, os cães foram atribuídos aos seguintes 4 grupos: doenças inflamatórias agudas (locais e sistémicas), neoplasia hematológica, neoplasia não hematológica e anemia hemolítica imunomediada. Devido à sua composição heterogénea, o grupo de malignidade hematológica foi ainda subdividido em linfomas e leucemia. Os resultados mostraram que os cães com

neoplasia hematológica apresentavam um aumento das concentrações de todas as PFA em comparação com animais saudáveis, mas apenas a Hp e PCR eram estatisticamente significativas. Os cães com anemia hemolítica imunomediada detinham um aumento das concentrações de todas as PFA em comparação com os cães saudáveis, mas apenas a ceruloplasmina e PCR eram significativamente diferentes dos cães normais.

As PFA foram utilizadas para monitorizar a resposta ao tratamento e verificou-se que tratamentos bem-sucedidos causaram uma diminuição das suas concentrações. Pelo contrário, um aumento ou concentrações persistentemente elevadas destas proteínas foram encontradas em casos clínicos com fracas respostas ao tratamento ou recidivas. Estes resultados estão de acordo com estudos mais recentes com a aplicação específica da proteína C reativa (Saellström et al, 2022).

Tecles et al completaram outro estudo (2009), desta vez comparando a concentração de PFA em fêmeas com tumores mamários. Este tipo de neoplasia pode representar até 52% de todos os tumores em cadelas, com 41-53% dos tumores diagnosticados como malignos, com presença ou não de metástases em linfonodos locais e órgãos internos. Clinicamente, as neoplasias mamárias caninas são classificadas usando o sistema TNM (*tumour-node-metastasis*) concebido pela Organização Mundial de Saúde. Foram estudadas 70 cadelas entre os 8 e 12 anos de idade com uma história clínica de massas mamárias. No grupo de 42 cadelas com massas mamárias e sem doença concomitante, 12 detinham indícios de metástase (fases IV e V) e 10 destes indivíduos, massas ulceradas.

1) Relação entre as concentrações séricas de PFA e a fase clínica – os resultados, apresentados na Tabela 2, mostraram que não foram detetadas diferenças significativas na concentração plasmática de PCR entre animais saudáveis e cães com neoplasia mamária não-metastática. Os cães com tumores mamários nos estadios IV e V e com doenças inflamatórias concomitantes, como piómetra, mastite ou infeção do trato urinário, tiveram um aumento significativo na concentração sérica de PCR quando comparados com animais saudáveis e cães com neoplasia de estadio I e II.

Tabela 2 - Concentrações séricas medianas da PCR em cães saudáveis e cães com neoplasia mamária consoante a fase clínica (segundo Tecles et al, 2005).

Estado sanitário do animal	Número de animais	PCR (mg/L) *
Saudável	10	0,97
Estadio I	19	7,30
Estadio II	5	0,60
Estadio III	6	8,49
Estadio IV	5	138,30
Estadio V	7	61,05
Neoplasia mamária com doença inflamatória concomitante	18	19,65

*O intervalo de referência do laboratório dos autores é 0.15–12 mg/L.

As cadelas com neoplasia estadio I-III apresentaram uma RFA fraca. Descobertas semelhantes foram descritas em pacientes humanos com carcinoma da mama. Os resultados sugerem que, como descrito em humanos, os tumores mamários são maus estímulos para a produção de PFA na ausência de metástase e inflamação secundária ou ulceração. Embora se desconheça a razão pela qual os tumores de estadio IV apresentaram concentrações de PCR mais elevadas do que os tumores de estadio V, fatores que possam influenciar a magnitude da RFA das neoplasias (por exemplo, variação individual) devem ser estudados mais aprofundadamente.

2) Relação entre concentrações séricas de PFA e malignidade – as cadelas com metástases tiveram um aumento significativo nas concentrações de PCR em comparação com animais saudáveis e cães com neoplasias mamárias sem metástase, o que pode ser devido à invasão direta e danos tecidulares por células neoplásicas ou devido a mediadores inflamatórios libertados durante este processo. Outra hipótese é que animais com metástases têm um grau mais elevado de imunossupressão, como anteriormente descrito em pessoas, o que resultaria num aumento da incidência de infeções secundárias e conseqüente estimulação da resposta de fase aguda.

3) Relação entre as concentrações de soro PFA e o tamanho do tumor – a concentração sérica de PCR encontrava-se aumentada em cadelas com tumores de diâmetro superior a 5 cm, quando comparados com animais saudáveis e os níveis mais elevados foram encontrados em animais com tumores ulcerados.

Noutro estudo, Chase e os seus colegas da Universidade de Glasgow (2012) mediram as PFA em cães referenciados para tratamento de mastocitomas e sarcomas, com um diagnóstico histológico definitivo e estadio completo, incluindo a identificação

de possíveis metástases. Os mastocitomas foram divididos com base no sistema descrito por Patnaik et al (1984), não existindo nenhum animal com os critérios de o grau 3, o mais grave. Os sarcomas foram igualmente divididos entre fibrossarcoma, hemangiosarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma, sarcoma histiocítico ou de tecidos moles. Os resultados mostraram que a concentração sérica de PCR era estatisticamente maior em cães com mastocitomas e sarcomas, embora não houvesse diferenças estatisticamente significativas em qualquer outra PFA quando comparadas com o grau de tumor.

Os autores postularam que a PCR pode desempenhar funções na migração de mastócitos para áreas de inflamação durante a RFA. Se os níveis plasmáticos elevados da PCR em mastocitomas refletem uma resposta à inflamação induzida pela neoplasia ou um potencial papel na tumorigênese, é desconhecido; no entanto, intuitivamente parece mais provável que a PCR esteja envolvida através da resposta inflamatória induzida pela neoplasia. As neoplasias de grandes dimensões e de crescimento rápido são mais suscetíveis de conter áreas de isquemia e/ou de desenvolver ulceração, ambos incitando uma resposta inflamatória não específica aos danos tecidulares e à necrose tumoral (Planellas et al 2009; Tecles et al 2009), levando ao aumento da PCR.

2.5.5. Doença do foro neurológico

A meningite-arterite responsiva a esteróides (MARE), também conhecida como vasculite necrosante, síndrome de poliarterite juvenil, meningite/meningiomielite corticosteróide-responsiva, meningite asséptica supurativa, síndrome da dor do Beagle ou meningite asséptica supurativa, é a doença inflamatória do sistema nervoso central dos cães mais frequentemente diagnosticada (Fluehmann et al, 2006). Caracteriza-se pela inflamação das meninges e artérias associadas, afetando frequentemente cães adultos jovens, entre os 8-18 meses de idade (Lau et al, 2019). Os défices neurológicos podem ser observados na forma crónica desta patologia e, raramente, a disfunção motora grave pode resultar duma hemorragia espontânea no espaço subaracnoideu (Ettinger et al, 2017, capítulo 266).

O diagnóstico de MARE é baseado no exame físico clínico, resultados típicos na análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e exclusão de outras doenças (Rose and Harcourt-Brown, 2013). A elevação dos níveis de IgA séricos e no LCR apoia o diagnóstico suspeito de MARE (Zilli et al, 2021), assim como o aumento dos níveis séricos da PCR, que substancia ainda mais o seu diagnóstico.

Um estudo de de la Fuente et al (2012) incluiu 1) cães com doenças neurológicas, 2) cães com doenças inflamatórias sistêmicas sem envolvimento do sistema nervoso central e 3) grupo controlo. Os cães com doenças neurológicas incluíram MARE e outras doenças neurológicas inflamatórias, neoplasias que afetam o sistema nervoso central, epilepsia idiopática, entre outras. Os resultados mostraram que a PCR foi detetada em 99,5% dos casos e a concentração sérica de PCR em cães com MARE foi significativamente mais elevada do que em cães de outros grupos e controlos, exceto para o segundo grupo.

Um estudo retrospectivo de Biedermann et al (2016), no qual cães com MARE foram identificados e atribuídos a um de três grupos, 1) sem recidiva, 2) pelo menos uma recidiva e 3) estado de recidiva desconhecido, indicou que a PCR como marcador de prognóstico aparenta ter algumas limitações, uma vez que os seus níveis se encontravam normais na reavaliação de 3 meses e na grande maioria das amostras de LCR de cães que sofreram recidivas tardiamente. No entanto, nenhum dos cães sem recidivas tinha níveis séricos elevados de PCR. Estes resultados sugerem que a PCR pode ser um indicador do estado atual da MARE, mas a previsão de recidivas pode não ser viável. Níveis plasmáticos de PCR elevada justificam a continuação da terapia imunossupressora, enquanto níveis normais de PCR nos 3 meses de reavaliação podem não indicar uma resolução completa da inflamação.

2.5.6. Doença do foro ortopédico

A discoespondilite refere-se à infeção das placas vertebrais terminais e do disco intervertebral. A infeção pode ocorrer por propagação hematogénica a partir de outro local (por exemplo, trato urogenital, trato respiratório, cavidade oral, lesão traumática), migração de corpos estranhos (por exemplo, praganas) ou causas iatrogénicas (por exemplo, infeção de local cirúrgico). Cães grandes, de raça pura e machos parecem estar predispostos (Harris et al, 2013). Em seres humanos, normalmente a febre, leucocitose, neutrofilia e hiperglobulinemia são utilizadas como marcadores de inflamação, o que juntamente com dor lombar pode aumentar a suspeita clínica. Foram relatados resultados clínicos e laboratoriais semelhantes em cães, mas não existem dados disponíveis sobre a frequência destas alterações (Trub et al, 2021).

Trub et al (2021) avaliaram cães com diagnóstico de discoespondilite por ressonância magnética e concluíram que o aumento da concentração sérica de PCR era o dado clínico patológico mais frequente. Além disso, os resultados indicaram que a concentração sérica de PCR era mais sensível do que a hiperglobulinemia e neutrofilia,

que não estavam presentes de forma fidedigna. A concentração sérica de PCR foi significativamente mais sensível para prever a presença de discoespondilite do que a febre, que era um sinal clínico pouco frequente, e a leucocitose.

É importante referir que Trub et al também concluíram que, embora as alterações imagiológicas sejam frequentemente úteis na avaliação da extensão da doença, não foi encontrada qualquer associação entre a concentração sérica de PCR e o número de lesões, presença de empiema, envolvimento muscular ou compressão da medula espinal na ressonância magnética.

Outro estudo de Nye et al (2020), que foi apresentado no *European College of Veterinary Neurology Conference*, corrobora o estudo anteriormente referido. Concluiu que 87,5% dos casos de cães com discoespondilite tinham níveis séricos elevados de PCR. Em segundo lugar, os autores constataram que a concentração sérica de PCR era mais baixa quando os sinais clínicos melhoravam em cães com tratamento antimicrobiano. Isto sugere que a monitorização seriada aparenta ser benéfica na orientação da escolha e duração do tratamento. Embora nenhum teste seja conclusivo na avaliação da discoespondilite, a PCR, simultaneamente com sinais clínicos, outros testes laboratoriais e resultados imagiológicos, é útil na obtenção de uma avaliação mais completa no diagnóstico e gestão desta doença.

A osteoartrite (OA), a artrite séptica e a artrite imunomediada são causas importantes de dores articulares e claudicação em cães. A OA é uma doença lentamente progressiva com deterioração da cartilagem articular, formação de osteófitos e alterações nos tecidos periarticulares. Embora possa desenvolver-se em qualquer idade, a OA é geralmente considerada uma doença de animais geriátricos, na sua maioria entre 8 e 13 anos, e os locais mais afetados pela OA no cão incluem os joelhos, ancas e cotovelos (Anderson et al, 2018). Embora previamente considerada uma doença não inflamatória, existem agora evidências de que a inflamação local desempenha um papel na patogénese da OA e foi encontrada uma maior atividade de citocinas pró-inflamatórias no líquido sinovial dos cães afetados (Fujita et al, 2016).

Hillström et al (2016) mediram a concentração sérica de PCR com o objetivo de diferenciar artrite supurativa e osteoartrite em cães. Os resultados do estudo mostraram que os cães com artrite supurativa tinham um aumento das concentrações séricas de PCR e IL-6 em comparação com os cães com OA. As concentrações séricas de PCR discriminaram eficazmente (95%) cães com artrite supurativa e OA. Apesar do exame físico completo ser considerado geralmente suficiente para distinguir adequadamente um cão com artrite supurativa de um cão com OA, os sinais clínicos podem não ser

específicos e o exame físico é subjetivo, em contraste com a PCR que é um marcador objetivo e, portanto, menos tendencioso em relação ao nível de experiência clínica.

A concentração plasmática da PCR é afetada pelo grau de dano tecidual; logo é utilizada para avaliar a gravidade do traumatismo cirúrgico. Num esforço para reduzir a resposta ao traumatismo, as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas são amplamente aplicadas na medicina humana e os níveis séricos de PCR são utilizados para avaliar os danos tecidulares entre métodos cirúrgicos (Shen et al, 2009) e variam em função do grau de invasão do método cirúrgico. Na cirurgia ortopédica (CO), sabe-se que o efeito na resposta da PCR varia de acordo com o tipo de cirurgia. Especificamente, cirurgias que danifiquem a medula óssea aparentam ter um efeito significativo na resposta da proteína C reativa (Sung et al, 2021).

Um estudo de Sung et al (2021) comparou as concentrações séricas de PCR e de leucócitos em cães que foram submetidos a cirurgia geral (por exemplo, ovariectomia) e CO (por exemplo, luxação da patela medial e rutura do ligamento cruzado). Embora os níveis plasmáticos de PCR no grupo de cirurgia geral tenham aumentado cerca de 3 vezes, estes níveis no grupo da CO aumentaram significativamente cerca de 16 vezes em comparação com os valores pré-operatórios. Ao monitorizar complicações pós-operatórias, verificou-se um segundo aumento ou persistência de níveis séricos elevados de PCR no caso de complicações infecciosas; caso contrário, houve um rápido declínio da concentração da PCR. Os cães que foram submetidos a CO mostraram rápidas diminuições nas concentrações séricas de PCR no dia pós-operatório (DPO) 3 e 4 e níveis semelhantes aos valores pré-operatórios no DPO 10. O grau de leucocitose foi avaliado e, embora se tenha observado um ligeiro aumento em ambos os grupos no DPO 1 e 2, este estava geralmente próximo do intervalo de referência e, portanto, a medição das concentrações séricas de PCR demonstrou ser mais eficaz na avaliação da inflamação pós-operatória na CO em cães. Estes resultados estão em concordância com o estudo previamente realizado por Jervan et al (2020).

Mercurio et al (2022) avaliou a variação dos níveis plasmáticos de PCR perioperatórios em artroplastias totais do joelho sem presença de infecção em pessoas e determinaram que havia diferenças significativas entre os níveis de PCR pré-operatórios e o DPO 4, entre os DPO 4 e 30, mas não entre os valores pré-operatórios e o DPO 30. Foi sugerido que a idade mais avançada e as comorbidades deveriam ser cuidadosamente avaliadas, utilizando a PCR pós-operatória como marcador de diagnóstico para a deteção precoce de infecção articular protética.

2.5.7. Doença do foro respiratório

A pneumonia bacteriana (PB) é uma inflamação adquirida das vias respiratórias inferiores e do parênquima pulmonar, secundária a uma infeção bacteriana (Sattar and Sharma, 2018). Um estudo realizado por Viitanen et al (2017) concluiu que a concentração sérica da PCR se encontrava significativamente aumentada em cães com PB em comparação com controlos saudáveis. Além disso, os níveis plasmáticos de PCR diminuíram rapidamente após o início do tratamento, indicando o seu potencial como marcador de resposta ao tratamento, melhor do que a Hp, que mostrou um aumento e uma diminuição mais graduais. A interrupção dos antibióticos no ponto de normalização da PCR foi considerada prematura e, para aumentar a segurança, foram administrados antibióticos durante mais 5-7 dias. Não foram observadas recidivas em cães que receberam um curso de antibióticos monitorizado pela PCR e, por isso, a abordagem parece ser segura e eficiente. Estes resultados são consistentes com o estudo de Goggs et al e de Elgalfy et al, ambos de 2022.

2.5.8. Síndrome da resposta inflamatória sistémica

A síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS) compreende as repercussões sistémicas resultantes de um estado inflamatório generalizado, que pode ocorrer secundariamente a uma doença inflamatória infecciosa ou não infecciosa.

Um estudo realizado por Gommeren et al (2018) demonstrou que a maioria dos animais que representavam casos de emergência relacionados com SIRS tinham, ou iriam desenvolver brevemente, concentrações séricas aumentadas de PCR, com concentrações séricas médias mais elevadas observadas às 24h após admissão. É importante notar que a ausência de um aumento da concentração sérica de PCR durante a urgência clínica pode, pelo menos em parte, ser explicada pela cinética das PFA. Tipicamente, as PFA aumentam drasticamente antes do início dos sinais clínicos, e neste estudo, alguns cães apresentaram-se no hospital veterinário por condições agudas, tais como dilatação gástrica, volvo e traumatismo. As concentrações séricas de PCR estavam dentro do intervalo de referência em 95% dos cães numa consulta de acompanhamento realizada pelo menos 1 mês após a alta clínica. Este estudo concluiu também que não havia um valor prognóstico de PCR.

Esta última afirmação difere de um estudo anterior de Gebhardt (2009), que mostrou que havia uma correlação entre a diminuição das concentrações séricas de PCR e a recuperação do paciente. As alterações nas concentrações de PCR durante um período

de 3 dias previram corretamente a sobrevivência em 94% dos cães e a morte em 30% dos cães. Este estudo está em concordância com o de Torrente et al (2015) que constatou que a diminuição da concentração sérica da PCR durante o período de hospitalização de cães com SIRS foi associada a um melhor prognóstico, sugerindo que a alteração neste parâmetro pode ser utilizada para monitorizar a resposta precoce à terapia e a evolução do processo inflamatório.

3. Aplicações da proteína C reativa na prática clínica veterinária: estudo de 19 casos

3.1. Objetivos do estudo

O objetivo geral deste estudo retrospectivo consiste em caracterizar diversos parâmetros, como a amostra em estudo, os exames complementares de diagnóstico utilizados e o tratamento prescrito, nos casos em que a concentração da PCR se encontre aumentada de acordo com os valores de referência. Para além disso, pretende-se verificar a correlação dos dados obtidos com a bibliografia atualmente disponível. Os dados apresentados nesta dissertação poderão contribuir para uma melhor compreensão da PCR em cães, incentivando a sua utilização na prática clínica médico-veterinária.

3.2. Materiais e métodos

3.2.1. Seleção de casos clínicos

A amostra deste estudo é constituída por 19 animais (n=19), da espécie canina, os quais apresentavam um aumento da concentração sérica da PCR devido à resposta de fase aguda desencadeada pela respetiva patologia de cada animal. Estes animais foram seguidos no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa, sendo os casos referentes ao período compreendido entre dezembro de 2020 e julho de 2022.

3.2.2. Critérios de inclusão da amostra

Os critérios de inclusão tidos em consideração no presente estudo englobam o aumento sérico da PCR, de acordo com os intervalos de referência consoante o laboratório, o registo de informação relativo à raça, género, estado reprodutivo e idade.

Foram ainda considerados casos com acesso à anamnese e posterior exame físico, indicação dos exames complementares de diagnóstico realizados e tratamento estabelecido.

3.2.3. Critérios de exclusão da amostra

Como critérios de exclusão consideram-se todos os animais sem medição do nível sérico da proteína C reativa ou concentrações normais desta. Casos cujas medições da PCR tenham sido apenas efetuadas após o início do tratamento foram igualmente excluídos.

3.3. Variáveis em estudo

As variáveis analisadas neste estudo incluem raça, género, idade, estado reprodutivo, antecedentes médicos, medicações previamente administradas, anamnese e exame físico, internamento, análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas), exames imagiológicos (RX, TAC e ecografia), colheita de LCR e/ou líquido articular e tratamento estabelecido.

3.4. Recolha de dados e análise estatística

Os dados em análise previamente referidos foram recolhidos a partir do *software* especializado em gestão clínica de medicina veterinária *GuruVet*®, utilizado no HEV.

Procedeu-se à organização das variáveis analisadas numa base de dados através do programa Microsoft Excel®, com a extensão XLSTAT. Posteriormente, a análise descritiva e de frequências foi realizada recorrendo ao *software* de programação para gráficos e cálculos estatísticos *RStudio*.

3.5. Resultados

3.5.1. Caracterização da amostra em estudo

A amostra em estudo é constituída por 19 animais da espécie canina (n=19), incluindo 15 raças distintas – Bloodhound (n=1), Border Collie (n=1), Boxer (n=1), Cane Corso (n=1), Cocker Spaniel Inglês (n=1), Jack Russel Terrier (n=1), Labrador Retriever

(n=1), Lhasa Apso (n=1), Pastor Alemão (n=1), Pastor Mallinois (n=1), Pinscher (n=1), Spaniel Bretão (n=1), Spitz alemão (n=1), Vizla (n=1) e sem raça definida (n=5). A última representa 26,3% da amostra em questão.

Relativamente ao género, dos 19 casos verificou-se que 31,6% (n=6) correspondiam a fêmeas e 68,4% (n=13) a machos (Gráfico 3), com idades compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos, sendo a média das idades 2,4 anos e a mediana 1 ano. Tendo em conta o estado reprodutivo, 63,1% (n=12) dos animais em estudo eram férteis e 36,9% (n=7) não férteis, sendo que 21,1% (n=4) eram machos castrados e 15,8% (n=3) eram fêmeas esterilizadas (Gráfico 4).

Gráfico 3 – Distribuição dos animais por género.

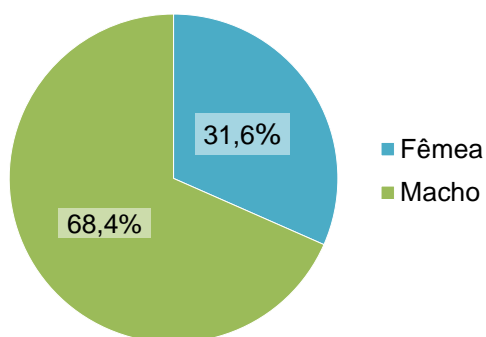
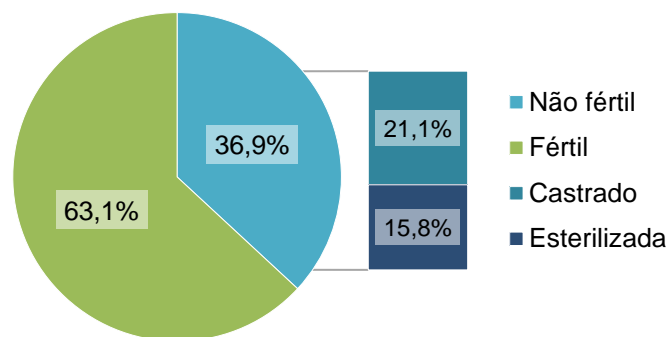


Gráfico 4 – Distribuição dos animais por estado reprodutivo.



3.5.2. Caracterização dos antecedentes médicos, medicações previamente administradas e apresentação clínica

Quanto aos antecedentes médicos, aferiu-se que 21,1% (n=4) dos cães não apresentavam qualquer antecedente médico, sendo que nestes casos as idades correspondiam a 9 meses em 25% (n=1) dos casos, 1 ano em 50% (n=2) e a 2 anos em 25% (n=1), sendo todos os animais férteis. Os antecedentes médicos dos animais que os apresentavam englobam 15 doenças distintas, nomeadamente patologia dermatológica (n=6), patologia gastrointestinal (n=6), febre persistente (n=3), patologia articular (n=2), patologia endócrina (n=2), patologia renal/urinária (n=2), patologia cardíaca (n=1), patologia hepática (n=1), patologia infecciosa (n=1), patologia neurológica (n=1), patologia ocular (n=1), patologia oncológica (n=1), patologia parasitária (n=1) e patologia traumática (n=1). As respetivas frequências absolutas de cada antecedente médico estão representadas no Gráfico 5.

No que diz respeito às medicações previamente administradas antes da primeira consulta realizada no HEV constatou-se que 31,6% (n=6) dos cães não foram sujeitos

a tal, enquanto 68,4% (n=13) tiveram uma terapêutica instituída. Neste último caso, os fármacos anteriormente utilizados consistiam em anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em 28,6% (n=6) dos casos, opióides em 23,8% (n=5), antibióticos em 23,8% (n=5), corticosteróides em 9,5% (n=2), antieméticos em 4,8% (n=1), antifúngicos em 4,8% (n=1) e imunomoduladores em 4,8% (n=1), tal como demonstrado no Gráfico 6.

Gráfico 5 – Distribuição dos antecedentes médicos verificados nos 19 casos.

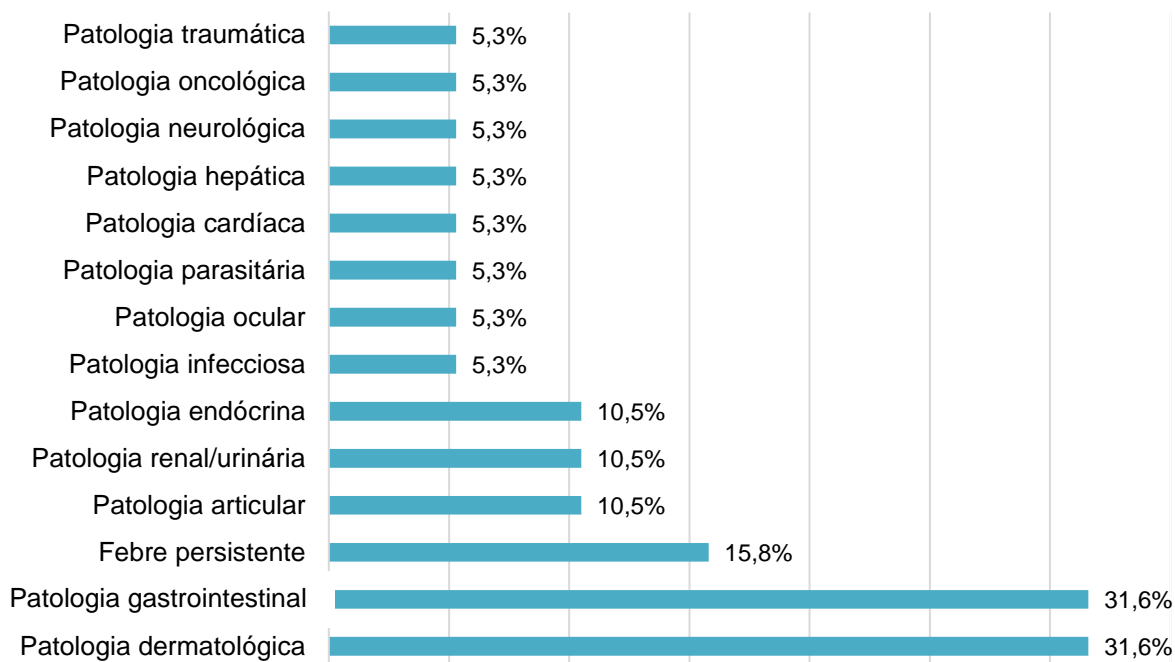
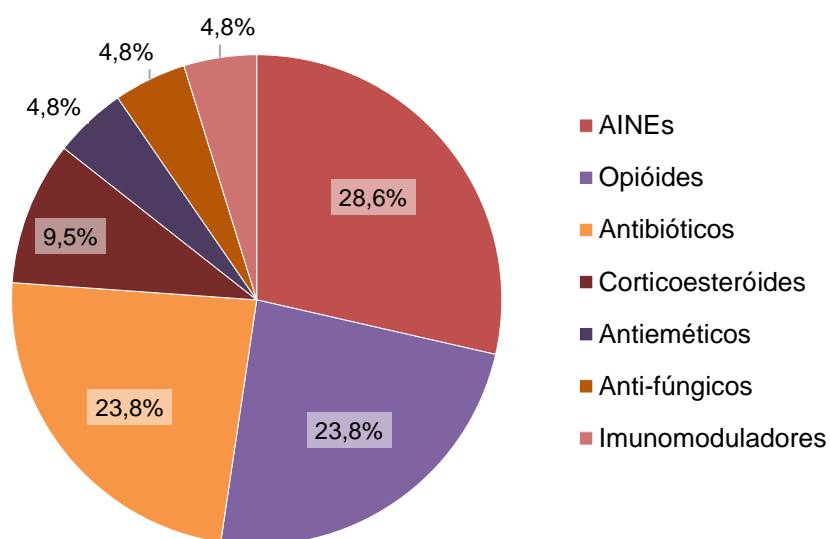


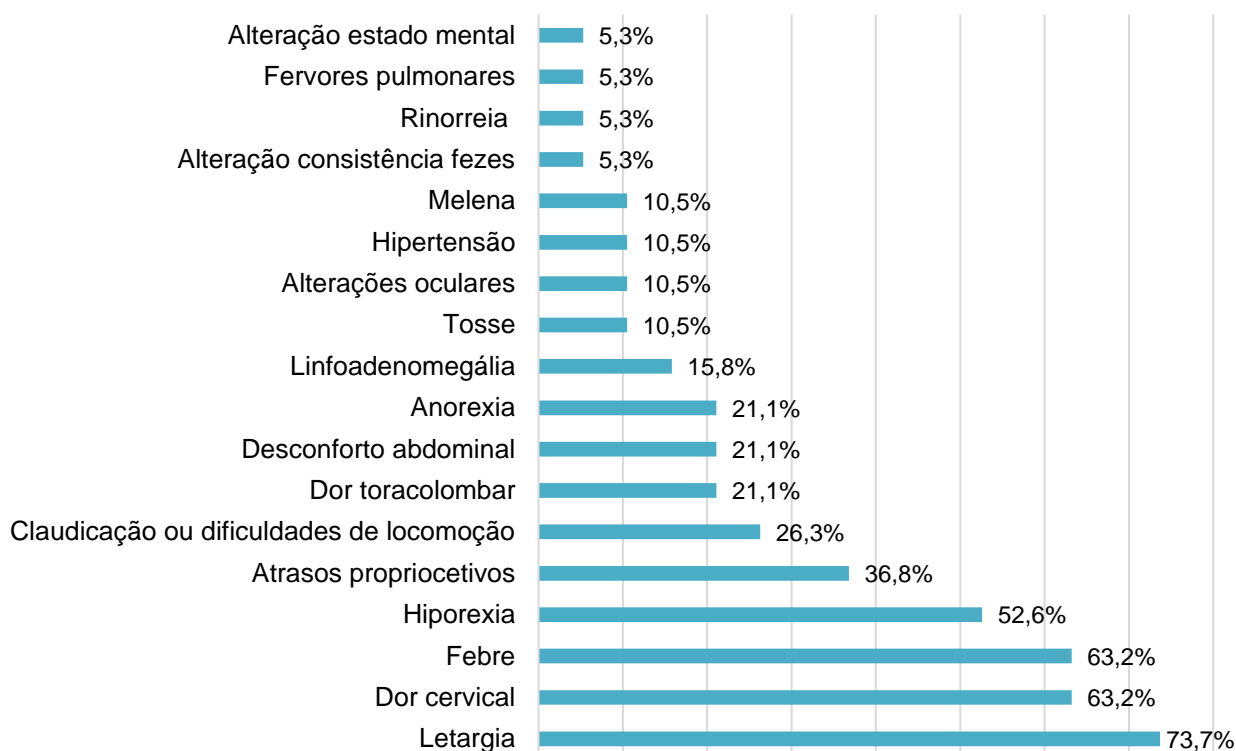
Gráfico 6 – Terapêutica específica instituída antes da 1ª consulta realizada no HEV.



Especificamente, os AINEs usados incluíram meloxicam em 62,5% dos casos, carprofeno, paracetamol e firocoxib em 12,5%; os opióides foram repartidos entre metadona em 60% dos casos e tramadol em 40%; os antibióticos consistiram em doxiciclina em 28,5% dos casos e amoxicilina com ácido clavulânico, clindamicina, enrofloxacina, oxitetraciclina e metronidazol em 71,5% dos casos (cada um destes antibióticos com uma frequência de 14,3%); corticosteróides – prednisolona em 100% dos casos; antiemético – maropitant em 100% dos casos; imunossupressor – azatioprina em 100% dos casos; e antifúngico – itraconazol em 100% dos casos.

Os sinais clínicos observados resultantes da anamnese e do exame físico efetuado durante a consulta clínica estão representados no gráfico 7.

Gráfico 7 – Sinais clínicos observados na realização do exame físico.



Observou-se que 73,7% (n=14) dos animais apresentavam-se letárgicos, sendo este o sinal clínico mais preponderante. Mais de metade dos animais exibiam dor cervical e febre (63,2%, n=12), assim como hiporexia (52,6%, n=10). Os atrasos propriocetivos dos membros anteriores e/ou posteriores, como também a claudicação e/ou dificuldades de locomoção revelaram ser sinais clínicos frequentes (respetivamente 36,8%, n=7 e 26,3%, n=5). Conclui-se igualmente que 50% dos atrasos propriocetivos eram referentes aos membros anteriores e os restantes 50% dos membros posteriores, não

havendo, portanto, uma predominância de qualquer um dos membros. A anorexia, a dor toracolombar e o desconforto abdominal foram sinais clínicos apresentados por 21,1% dos animais (n=4) enquanto a anorexia apenas por 15,8% (n=3). As alterações oculares, nomeadamente hemorragia episcleral, diminuição do reflexo pupilar direto e indireto e ausência de resposta de ameaça, a hipertensão, a melena e a tosse estiveram presentes em 10,5% (n=2) dos casos. Os sinais clínicos menos registados (5,3%, n=1) foram a alteração da consistência das fezes, a alteração do estado mental, os fervores pulmonares e a rinorreia.

3.5.3. Caracterização dos exames complementares efetuados

Os exames complementares de diagnóstico abrangem análises sanguíneas, designadamente hemograma, bioquímicas e medição da concentração sérica da PCR, colheita de líquido cefalorraquidiano e/ou líquido articular e exames imagiológicos, incluindo ecografia, raio-X e tomografia axial computadorizada.

Todos os animais (n=19) realizaram análises sanguíneas, estando os resultados apresentados no Gráfico 8 e no Gráfico 9, sendo a alteração mais frequente no caso do hemograma a leucocitose (78,9%, n=15) e a neutrofilia (63,2%, n=12). A anemia e a monocitose estiveram presentes em menos de metade dos casos avaliados (31,6%, n=6) e a trombocitose apresentou uma frequência semelhante às duas alterações previamente referidas (26,3%, n=5). A linfopenia foi verificada em 2 casos (10,5%, n=2), enquanto a linfocitose apenas em 1 caso (5,3%, n=1). As alterações menos frequentes foram, para além da linfocitose, a trombocitose e o aumento do tempo da protrombina (5,3%, n=1). Ademais, é relevante referir que somente 1 caso não revelou alterações dignas de registo no hemograma (5,3%, n=1).

Paralelamente, no caso das bioquímicas as alterações mais prevalentes foram o aumento das enzimas hepáticas (42,1%, n=8) e a hipoalbuminémia (26,3%, n=5). Relativamente ao aumento das enzimas hepáticas, notou-se que a fosfatase alcalina (FAS) estava aumentada em 100% dos casos, enquanto a gamaglutamiltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) encontravam-se elevadas em apenas 12,5% dos casos. Dos 19 casos avaliados, 6 não apresentaram alterações dignas de registo nas análises bioquímicas (31,6%, n=6).

Gráfico 8 – Alterações verificadas na realização das análises sanguíneas - hemograma.

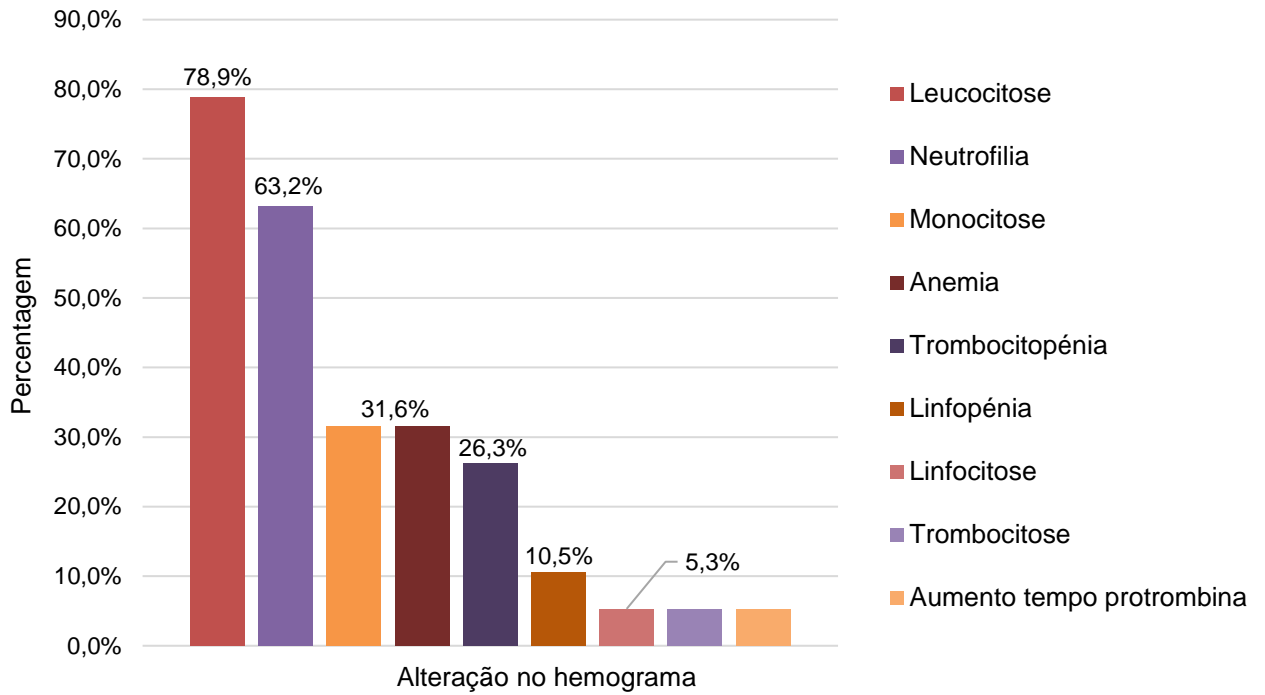
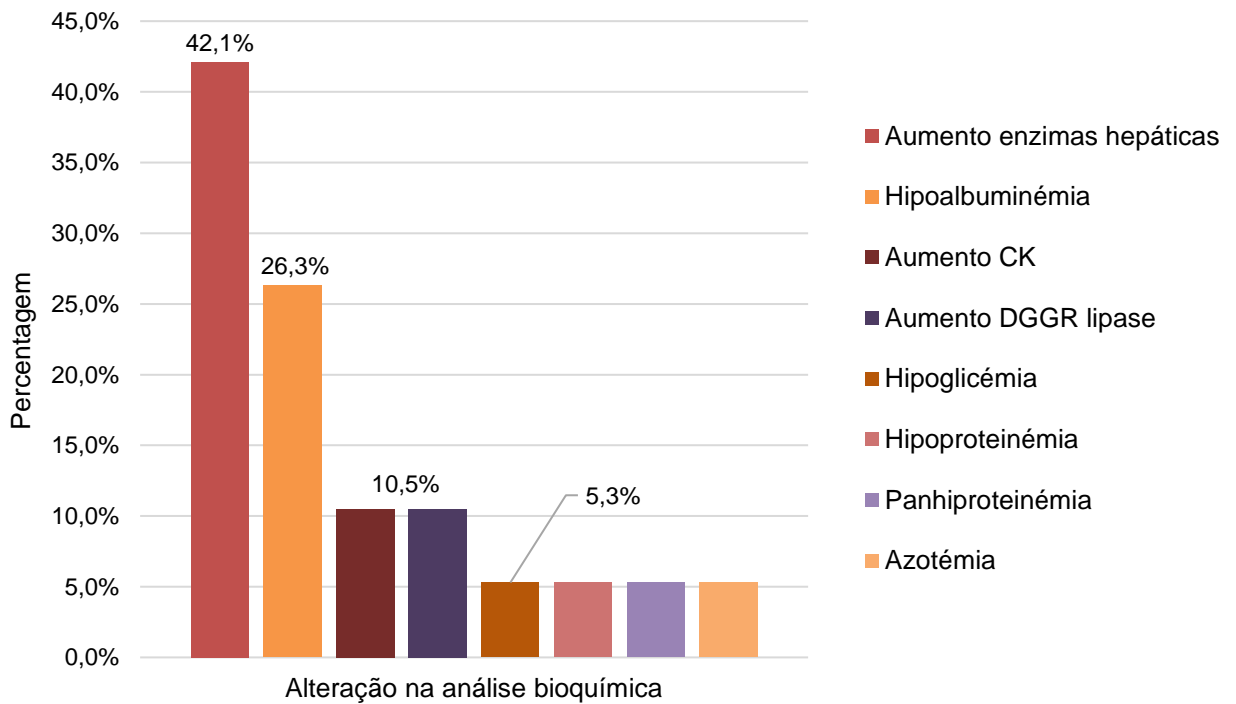


Gráfico 9 – Alterações verificadas na realização das análises sanguíneas – bioquímicas.



A medição da concentração sérica da proteína C reativa foi realizada em diferentes laboratórios, tendo em conta as suas disponibilidades, entre outros fatores não mencionados nas fichas clínicas de cada paciente. Tal como referido anteriormente, as medições consideradas no presente estudo tiveram apenas em conta casos em que estas fossem efetuadas antes do início da terapêutica sugerida por um determinado médico veterinário do HEV.

É importante mencionar que apenas 2 casos (10,5%, n=2) fizeram uma nova medição após o início do tratamento. Ambos os casos eram referentes a fêmeas:

1) Lhasa Apso, esterilizada com cinco anos de idade com antecedentes de dor articular e pancreatite. No exame físico apresentava letargia, hiporexia, claudicação e alteração da consistência das fezes, incluindo também melena. O diagnóstico presuntivo foi obtido através de análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas), medição sérica da concentração da PCR realizada no laboratório Professor M. Braço Forte, com o resultado de 9,8 mg/dL, colheita de LCR, que se apresentava normal, e líquido articular, que revelava artropatia inflamatória possivelmente imunomediada, e exames imagiológicos nomeadamente raio-X e TAC. Foi recomendado prednisolona, paracetamol SOS e maropitant para resolução do caso clínico. A nova medição da concentração sérica da PCR foi efetuada quatro meses após o início do tratamento revelando a sua diminuição para 0,1 mg/dL, um decréscimo de quase 100 vezes, que juntamente com a melhoria dos sinais clínicos realçam o sucesso terapêutico imposto.

2) Sem raça determinada, fértil com um ano de idade sem antecedentes médicos. No exame físico apresentava febre, ataxia, défices proprioceptivos e hiperreflexia patelar e tibial bilateral. O diagnóstico presuntivo foi obtido através de análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas), medição sérica da concentração da PCR realizada no laboratório IDEXX, com o resultado de 49 mg/L, colheita de LCR, que exibia pleocitose linfocítica moderada, e exames imagiológicos, nomeadamente TAC. Os resultados destes exames complementares de diagnóstico concomitantemente com os sinais clínicos apresentados pelo animal sustentaram a suspeita de meningite-arterite responsiva a esteróides. Como tal, foi recomendado prednisolona, clindamicina e robenacoxib. A nova medição da concentração sérica da PCR foi efetuada um mês após o início do tratamento demonstrando a sua diminuição para 1,9 mg/L, um decréscimo de quase 26 vezes. Para além desta medição, procedeu-se a outra dois meses após o início do tratamento quando a dose da prednisolona foi reduzida, de forma a acompanhar a evolução da concentração sérica da PCR. O resultado revelou o seu ligeiro aumento, 4,3 mg/L, sendo assim necessário um desmame menos acentuado do

córtico utilizado neste caso. De qualquer modo, as diminuições da concentração sérica da PCR simultaneamente com a progressiva melhoria dos sinais clínicos demonstram um resultado favorável e promissor.

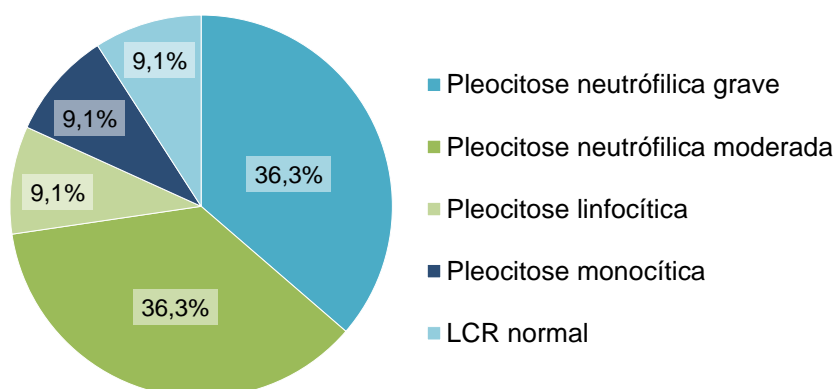
Os valores de referência assim como a média dos resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3, onde é possível verificar o aumento da concentração sérica da PCR, independentemente do laboratório onde a análise requerida foi efetuada.

Tabela 3 – Valores de referência e média dos resultados obtidos da concentração sérica da PCR.

	Laboratório <i>DNAtech</i>	Laboratório IDEXX	Laboratório Professor M. Braço Forte
Valores de referência	< 20 mg/L	0 – 10,7 mg/L	0 – 1,0 mg/dL
Média dos resultados obtidos	35,8 mg/L	60,8 mg/L	8,1 mg/dL

Quanto à colheita líquido cefalorraquidiano esta foi executada em 57,9% dos animais (n=11). As alterações consistiram em pleocitose neutrofílica grave (36,3%, n=4), pleocitose neutrofílica moderada (36,3%, n=4), pleocitose linfocítica (9,1%, n=1) e pleocitose monocítica (9,1%, n=1), estando apenas um dos casos (n=1) com avaliação normal (9,1%) – Gráfico 10. Todavia, a colheita de líquido articular foi apenas realizada em 21,1% dos casos (n=4). O aumento da celularidade foi verificada em 75% (n=3) dos casos em que a colheita foi realizada e 25% (n=1) dos casos não apresentavam alterações dignas de registo.

Gráfico 10 – Resultados da colheita e análise do líquido cefalorraquidiano.



Os exames imagiológicos foram efetuados em 89,5% (n=17) dos casos, representado a radiografia 38% destes, o TAC 33% e a ecografia 29%. Conclui-se que 29,4% (n=5) dos casos não apresentavam alterações dignas de registo e 70,6% (n=12) apresentavam alterações nos exames, registadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Diferentes alterações registadas nos exames imagiológicos realizados em 12 casos.

Raio-X	TAC	Ecografia
Diminuição do espaço intervertebral C2-C3	Lesão extramedular não compressiva C2-C3	Esplenomegalia
Osteólise e reatividade perióstea a nível do úmero proximal direito (*)	Discoespondilite L4-L5, com sinais de mielite/meningite	Hepatomegalia
Alterações compatíveis com meningite/encefalite/meningoencefalite	Hérnia discal T2-T3, com compressão medular ligeira, e hérnia C5-C6	Adenopatia juvenil
Pneumotórax de grande dimensão	Pneumotórax bilateral com lobo caudal colapsado e infetado	Ligeiro espessamento difuso intestino
Padrão intersticial de decúbito e hipoinflação pulmonar	Miosite do longo esquerdo da cabeça	Bexiga com parede irregular e ligeiramente espessada
	Espondilose	Líquido livre abdominal envolvendo zona trígono vesical, entrada pélvis e cólon
Aumento radiopacidade dos campos pulmonares do lobo esquerdo e direito caudal com broncogramas de ar	Corpo estranho cólon descendente	
	Ligeiro aumento adrenal esquerda	
	Derrame peritoneal, incluindo purulento	
	Linfoadenomegalia intra-abdominal	

(*) este animal em específico realizou citologia, com resultado sugestivo de osteomielite, cultura bacteriana e fúngica, com resultado negativo, e biópsia óssea, com resultado indicativo de necrose óssea, reabsorção, inflamação e fibrose intersticial.

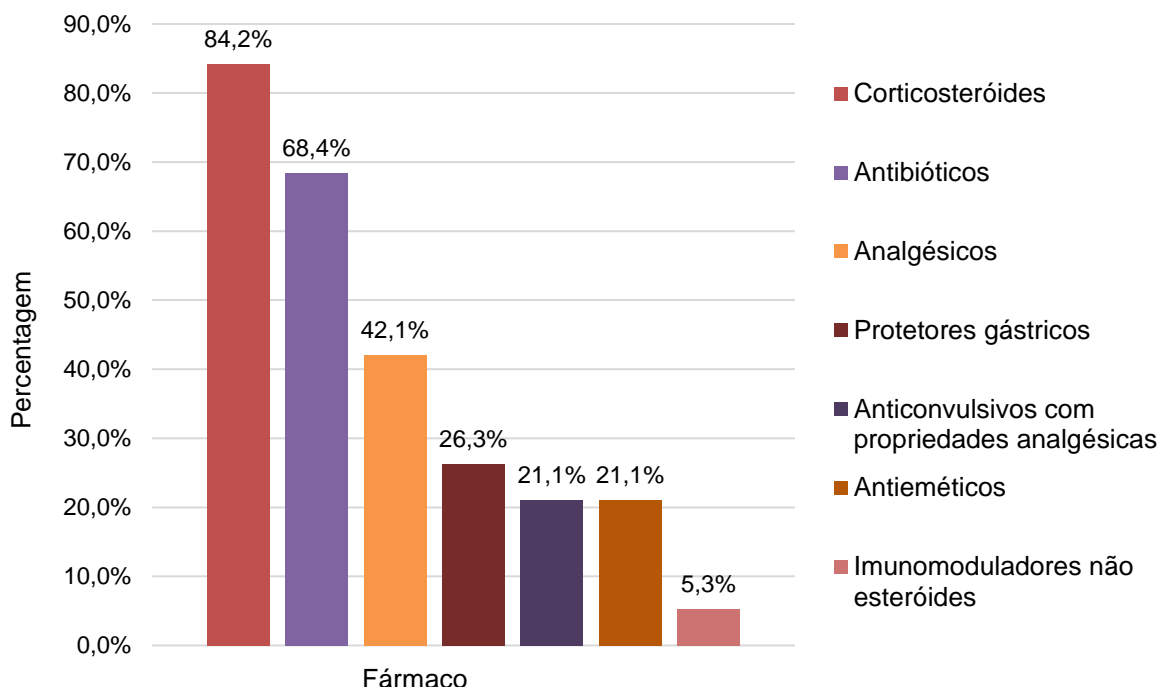
3.5.4. Internamento e caracterização dos protocolos terapêuticos

Após anamnese e realização do exame físico de cada paciente foi determinado que dez dos animais (52,6%, n=10) do presente estudo necessitavam de internamento para monitorização dos sinais clínicos e implementação de terapêutica medicamentosa com supervisão da consequente evolução clínica. Contrariamente, os restantes nove animais não foram sujeitos a internamento no HEV por decisão médica (47,4%, n=9).

Os protocolos terapêuticos consistiram em corticosteróides em 84,2% dos casos (n=16), antibióticos em 68,4% (n=13), protetores gástricos em 42,1% (n=8), analgésicos em 42,1% (n=8), anticonvulsivos com propriedades analgésicas em 21,1% (n=4) e imunomoduladores em 5,3% (n=1). Estes resultados estão apresentados no Gráfico 11.

A prednisolona demonstrou ser o corticosteróide de eleição, sendo o único utilizado nos casos avaliados neste estudo. Em relação aos antibióticos, a amoxicilina com ácido clavulânico foi o mais prescrito (43,8%), seguido da doxiciclina (25%), da enrofloxacina e metronidazol (12,5% cada um), e por fim da clindamicina (6,2%). Relativamente aos analgésicos, verificou-se que o mais utilizado foi o fentanil e o paracetamol (30,8% cada um) e subseqüentemente o butorfanol, carprofeno, metadona, robenacoxib e tramadol (7,7% cada um). Quanto aos protetores gástricos, o sucralfato foi a principal opção (60%) sendo o omeprazol a seguinte escolha (40%). Os anticonvulsivos com propriedades analgésicas escolhidos foram a gabapentina em 75% dos casos e pregabalina em 25%. O único antiemético prescrito foi o maropitant (100%). Por fim, a azatioprina foi o único imunomodulador não esteróide escolhido neste estudo (100%).

Gráfico 11 – Protocolos terapêuticos prescritos após avaliação médico-veterinária.



3.5.5. Relação entre a taxa de sobrevivência e outras variáveis

Os diagnósticos presuntivos neste estudo incluem meningite-arterite responsiva a esteróides, sendo esta a mais frequentemente observada (78,9%, n=15), poliartrite imunomediada associada a pancreatite (10,5%, n=2), patologia respiratória (10,5%, n=2) nomeadamente broncopneumonia e pneumotórax com posterior evolução para grave pneumonia exsudativa, cistite (5,3%) e derrame peritoneal (5,3%).

Para determinar a existência de associações entre a taxa de sobrevivência e outras variáveis foi aplicado o teste exato de Fisher com o objetivo de determinar a significância entre estas. Considerou-se um nível de significância de 0,05 (p -value <0,05) para que os resultados fossem estatisticamente significativos. O teste qui-quadrado permitiu conferir se a frequência com que os elementos da amostra se repartem pelas classes de uma variável qualitativa é ou não aleatória.

Tendo em conta os 19 casos avaliados verificou-se que apenas dois animais (10,5%, n=2) foram submetidos a eutanásia, posterior à emissão da alta clínica pelo médico veterinário responsável. Apesar de ambos os animais em questão serem fêmeas com idade igual ou superior a 9 anos, o cálculo do p -value permitiu aferir que não existe relação entre estes fatores (género e idade) e a taxa de sobrevivência ($p = 0,42$ e $p = 0,29$, respetivamente). Para além destas variáveis, verificou-se a possível conexão entre a taxa de sobrevivência e a presença de várias afeções e de pleocitose neutrofílica. Devido aos resultados obtidos, foi verificado uma relação de independência entre estes fatores ($p = 0,99$ e $p = 1$, respetivamente). Este valor foi igualmente calculado para avaliar uma potencial relação entre o estado mental e a sobrevivência, uma vez que os animais sujeitos a eutanásia em questão foram os únicos que apresentavam alterações (estado semicomatoso, descoordenação e vocalizações). Sendo assim, deduziu-se que existia uma correlação entre os dois fatores uma vez que o p value foi <0,05 ($p = 0,0014$).

4. Discussão

Tendo em conta que a patologia mais frequente neste estudo foi a meningite-arterite responsiva a esteróides, representando mais de $\frac{3}{4}$ dos casos recolhidos, os resultados obtidos serão comparados relativamente a esse diagnóstico presuntivo. Algumas alterações em específico estão relacionadas com as restantes alterações, explicadas à posteriori.

A MARE é caracterizada pela inflamação das meninges e artérias associadas e a sua etiologia é fortemente suspeita de ser imunomediada, como sugerido por muitos

autores. As razões para esta sugestão são as elevadas concentrações de IgA presentes tanto no soro como no LCR, devido à resposta Th-2, a remissão de sinais clínicos com a administração de esteróides e a ausência de microrganismos infecciosos identificáveis (Lowrie et al, 2009, Zilli et al, 2021).

Qualquer raça pode desenvolver a doença, embora tenha sido relatada uma predisposição em Beagles, Bernese Mountain Dogs, Border Collies, Boxers, Jack Russell Terriers, Nova Scotia Duck Tolling Retrievers, Springer Spaniel Ingleses, Weimaraners e Whippets (Lau et al, 2019), bem como outros cães de raça de grande porte (Hughes et al, 2015). Algumas das raças neste estudo correspondem à bibliografia, nomeadamente Border Collie, Boxer e Jack Russel Terrier. Cães de grande porte também estiveram representados, como o Bloodhound, Cane Corso e o Pastor Alemão. Apesar de ser referido o Springer Spaniel Inglês em específico, outras raças do grupo dos *Spaniels* apresentavam esta afeção, particularmente o Cocker Spaniel Inglês.

Relativamente ao género, os machos constituíram cerca de 68% da amostra, o que corrobora com o estudo de de Strobel et al (2019) e de Hilpert et al (2020). Porém, artigos anteriores sobre a MARE não identificaram uma predisposição de género, pelo que a propensão de género observada pode ser um artefacto devido ao tamanho reduzido da amostra, sendo necessária uma investigação mais aprofundada.

As idades neste estudo estão compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos, sendo a mediana de 1 ano e os animais com idade igual ou inferior a 2 anos com MARE representam cerca de 90% dos casos. Considerando que a MARE afeta tipicamente cães entre os 6 a 18 meses de idade e um estudo de Lau et al (2019) concluiu que a idade média era de 8,5 meses e 95% dos cães tinham menos de 2 anos de idade na altura do diagnóstico, o que corrobora estudos anteriores (Lowrie et al, 2009; Hansson-Hamlin et al, 2013), os dados obtidos no presente estudo estão de acordo com os resultados prévios, apesar da percentagem de animais ≤ 2 anos ser ligeiramente inferior.

Os sinais clínicos mais frequentemente observados no exame físico foram a letargia (73,7%), dor cervical (63,2%) e febre (63,2%), estando de acordo com os estudos de Hughes et al, 2015, de Strobel et al, 2019 e Lau et al, 2019. No entanto, na admissão inicial no hospital, cerca de 65% (Lau et al, 2019), 85% (de Strobel et al, 2019) e 95% (Hansson-Hamlin et al, 2013) tinham temperatura corporal elevada, demonstrando assim que proporção de animais com febre é relativamente variável.

Um estudo retrospectivo recente sobre febre em cães entre 1 e 18 meses de idade identificou a MARE como o diagnóstico mais comum, sugerindo que esta deve ser

considerada no diagnóstico diferencial de cães jovens com febre persistente não responsiva a antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides, embora uma temperatura normal não exclua a MARE como diagnóstico diferencial (Black et al, 2018).

Para além dos sinais clínicos anteriormente referidos, mais de um terço dos animais apresentava atrasos proprioceptivos, em que não se verificou tendência entre os membros anteriores e os membros posteriores. A claudicação ou dificuldades de locomoção foi evidenciada por 26,3% dos animais. Todavia, este sinal clínico não foi relatado em cães que apresentam doenças inflamatórias multifocais do sistema nervoso central (SNC), tais como MARE (Cornelis et al, 2017), não sendo concordante com os resultados obtidos neste estudo. A claudicação é mais frequentemente associada a condições ortopédicas, mas algumas lesões neurológicas, como a atenuação ou inflamação de uma raiz nervosa ou nervo espinal por hérnia de disco intervertebral, podem propiciar o seu aparecimento (Cornelis et al, 2017).

A hiporexia esteve presente em 52,6% dos casos e a anorexia em 21,1%, resultados em concordância com a bibliografia (Snyder et al, 2010; Hughes et al, 2015). A dor toracolombar foi provocada através da palpação espinal em 21,1% da amostra, o que está de acordo com estudos anteriores (Lau et al, 2019; Webb et al, 2002), apesar da sua frequência ser ligeiramente superior neste estudo. Os sinais menos registados, tais como a alteração da consistência das fezes, também foram observados por Lau et al, no seu estudo de 2019. A incidência de fervores pulmonares, rinorreia e tosse são explicados pela presença de casos clínicos relacionados com patologia respiratória, incluindo broncopneumonia (Morozenko et al, 2022) e pneumonia exsudativa.

Quanto aos exames complementares de diagnóstico, todos os animais deste estudo efetuaram análises sanguíneas, incluindo hemograma, bioquímicas e medição da PCR.

As alterações principais no hemograma foram a leucocitose (78,9%) e neutrofilia (63,2%). Estas alterações estiveram presentes em 80,5% (de Strobel et al, 2019) até 89% (Lau et al, 2019), estando assim os resultados obtidos de acordo com estes estudos e outros anteriores (Snyder et al, 2010; Hansson-Hamlin et al, 2013).

Estas alterações são consistentes com leucograma inflamatório em cães, caracterizado por leucocitose com neutrofilia com desvio à esquerda (aumento do número de neutrófilos imaturos em circulação). A contagem de leucócitos é superior aos níveis de referência porque a produção e libertação de granulócitos pela medula óssea, estimulados por citocinas pró-inflamatórias, para o sangue é maior do que a migração de granulócitos do sangue periférico para os tecidos. Um desvio à esquerda é aparente porque à medida que os neutrófilos são rapidamente mobilizados a partir da medula óssea, os neutrófilos maduros são mobilizados do *pool* marginal para o *pool* circulante.

A presença de monocitose, também presente na amostra do presente estudo, é variável e indica a necessidade de fagocitose ou necrose tecidual (Rebar and Metzger, 2001).

A anemia foi relativamente frequente (31,6%), apesar da sua prevalência ser superior em outros estudos (Rose and Harcourt-Brown, 2013; de Strobel et al, 2019). A diminuição do hematócrito pode ser explicada como anemia de inflamação causada pela ação das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1, que provocam a ativação dos macrófagos (propiciando a diminuição da semivida dos glóbulos vermelhos), o aumento da destruição dos eritrócitos e a supressão da eritropoiese. A IL-6 estimula a produção de hepcidina pelos hepatócitos, proteína que causa o sequestro de ferro nos macrófagos, hepatócitos e enterócitos, e conseqüentemente a sua diminuição sérica (Ruchala and Nemeth, 2014). A diminuição dos níveis séricos de ferro tem como objetivo prevenir a sua utilização, visto que este é um potente estímulo para a patogenicidade de bactérias Gram-negativas e outros microrganismos. Para além disso, a ativação dos leucócitos durante a resposta de fase aguda, presente na grande maioria dos casos deste estudo como referido anteriormente, causa a diminuição dos precursores eritróides, contribuindo para a ocorrência da anemia (Weiss et al, 2019).

A presença de linfopenia na amostra pode ser devido à inflamação e imunodeficiência observada em casos de broncopneumonia (Morozenko et al, 2022). A linfocitose, apesar de ser menos observada, está referida na bibliografia (Rose and Harcourt-Brown, 2013). As PFA, como a proteína C reativa, têm certas vantagens sobre o leucograma, uma vez que não estão sujeitas a flutuações causadas por extravasamento e são, portanto, um parâmetro mais estável na monitorização de patologia. A RFA é oito vezes mais sensível à inflamação do que a resposta imunitária com uma gama dinâmica mais ampla em relação aos neutrófilos. Isto implica que as PFA sejam mais reativas e, como tal, melhores marcadores de inflamação precoce do que os neutrófilos (Lowrie 2009).

Em relação às bioquímicas, o aumento das enzimas hepáticas foi a alteração mais prevalente (42,1%), verificada em artigos previamente publicados (Snyder et al, 2010; Rose and Harcourt-Brown, 2013; Harish et al, 2018). Referências à elevação da concentração sérica de GGT em casos de MARE não foram encontradas, apenas após o início do tratamento (Rylander et al, 2022). O aumento da FAS pode ser induzido pelos mediadores inflamatórios, como IgA e IL-1 (Bathen-Noethen et al, 2008; Yu et al, 2015), apresentando uma ação anti-inflamatória devido à sua capacidade de desfosforilação de LPS da camada exterior da membrana de bactérias Gram-negativas, assim como a prevenção de translocação bacteriana (Rader 2017).

É importante referir que cerca de 32% da amostra não apresentava alterações dignas de registo, não estando este dado em concordância com a bibliografia disponível.

A presença de hipoalbuminemia (26,3% dos casos) é atribuível ao seu papel como proteína de fase aguda negativa durante processos inflamatórios como a MARE. A frequência da hipoalbuminemia neste estudo foi inferior à observada em alguns estudos prévios. No entanto, os valores variam drasticamente entre 15% (de Strobel et al, 2019) até 85% (Rose and Harcourt-Brown, 2013) dos casos observados.

A creatina quinase (CK) é um indicador de patologia muscular muito sensível e deve ser inserida em qualquer painel bioquímico, devido à natureza não específica dos sinais clínicos de doença muscular em cães e gatos. Outrora, a CK foi recomendada porque as lesões no tecido nervoso podem resultar na sua elevação encontrada no SNC. Contudo, existem dificuldades na interpretação de níveis elevados, particularmente quando a contaminação do sangue está presente, resultando na sua baixa utilização na maioria dos laboratórios (Villiers and Ristic, 2016). Neste estudo, o aumento marcado da CK pode ser explicado pela injeção intramuscular, causa não patológica, com posterior tumefação dolorosa na coxa direita presente em um dos casos deste estudo, estando também relatado em artigos referentes a MARE. A percentagem de hipoproteïnemia e do aumento de CK estão em congruência com os estudos realizados por de Strobel et al, 2019.

A elevação da DGGR lipase pode ser explicada devido à presença de dois casos de poliartrite imunomediada com pancreatite concomitante.

A única alteração que não está de acordo com a literatura foi a hipoglicemia, visto que os níveis de glicemia estavam aumentados noutros estudos (Hughes et al, 2015).

Segundo Villiers e Ristic, no *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2016), os achados celulares na análise de LCR incluem a inflamação neutrofílica ligeira a moderada (25–50% neutrófilos), com ou sem pleocitose, que pode ocorrer em infeções bacterianas, fúngicas, protozoárias, parasitárias, virais, neoplásicas ou em situações não infecciosas (traumáticas, degenerativas, imunomediadas, metabólicas ou isquémicas). A inflamação neutrofílica marcada (>50% de neutrófilos, com pleocitose) pode ser observada na MARE, meningite bacteriana e encefalite viral grave, incluindo PIF. A inflamação mononuclear (predominantemente monócitos, geralmente com pleocitose) pode ocorrer em meningoencefalite granulomatosa, encefalite necrosante de cães de raça pequena, neoplasia, infeção por vírus da raiva canina e noutras de doenças não infecciosas e degenerativas. Nesta dissertação, a colheita e análise do LCR foi realizada em cerca de 60% dos casos, com uma prevalência de pleocitose neutrofílica, estando de acordo com os estudos anteriormente publicados (Lau et al, 2019; Tang et al, 2022). Em contraste, a colheita e análise do líquido articular apresentou uma frequência de utilização de apenas 21%.

Cerca de 90% dos animais foram submetidos a exames imagiológicos, sendo o TAC o mais recorrente, concluindo-se que 70,6% dos animais apresentavam alterações dignas de registo. Considera-se que a radiografia habitualmente não apresenta alterações (Rose and Harcourt-Brown, 2013; Lau et al, 2019; Spence et al, 2019), sendo o seu valor de diagnóstico pouco eficaz na generalidade dos casos. Contudo, este exame complementar é frequentemente necessário para excluir outras causas de dor cervical, tais como discoespondilite e fratura/luxação vertebral (Vitale and Foss, 2018). Estão descritas alterações em cerca de 30% dos animais submetidos a radiografias cervicais, assim como em mielografias, principalmente entre C2–C3 e C4–C5 na região cervical e T2–T3 e T4–T5 na região torácica. No presente estudo, verificou-se a presença do aumento dos linfonodos abdominais, com uma prevalência relativamente baixa, referido previamente noutros estudos (Rose and Harcourt-Brown, 2013).

A imunoterapia precoce com corticosteróides por um período mínimo de 6 meses é geralmente recomendada no tratamento de MARE. A terapia de longo prazo com corticosteróides está normalmente associada a efeitos secundários (Giraud et al, 2021). Além disso, um estudo retrospectivo demonstrou que as doses elevadas de corticosteróides estão correlacionadas com efeitos adversos mais graves e pior qualidade de vida (Lau et al, 2019). Os possíveis mecanismos de ação dos corticosteróides são a inibição da produção de citocinas, prostaglandinas e leucotrienos, a inibição da invasão de células inflamatórias através da barreira hematoencefálica e a redução das lesões tecidulares (Cizinauskas 2000).

O tratamento da MARE neste estudo consistiu principalmente em corticoterapia com prednisolona (84,2%), antibióticos (68,4%), protetores gástricos (42,1%) e analgésicos (42,1%). Estudos indicam que a imunoterapia precoce com corticosteróides foi prescrita em cerca de 91% dos cães (Hansson-Hamlin et al, 2013) até 100% (Lau et al, 2019). A maioria dos cães apresentou melhorias dentro de 48 horas após o início do tratamento com corticosteróides (Lau et al, 2019). Associações entre fármacos imunossupressores, como a azatioprina, não são o *gold standard*, mas estão associados a menos efeitos secundários, quando comparadas com a monoterapia glucocorticóide (Günther et al, 2020), permitindo uma redução mais rápida das doses de corticosteróides e melhorando a estimativa média de vida. É relevante referir que a prescrição de azatioprina é limitada pelo risco de supressão medular e hepatotoxicidade, idiossincrática ou dose-dependente. Deve ser realizada uma monitorização contínua das enzimas hepáticas e do hemograma durante as primeiras 1-4 semanas do tratamento (Giraud et al, 2021).

A percentagem de antibióticos utilizados noutros estudos foi superior; no entanto abrangeram os mesmos utilizados nesta amostra, nomeadamente amoxicilina com

ácido clavulânico e doxiciclina (Rylander et al, 2022), clindamicina, enrofloxacina e metronidazol (Lau et al, 2019).

Tanto em terapias esteróides como não-esteróides, o uso de protetores gástrico é recomendado, sendo prescrito a quase metade da amostra. O protetor gástrico mais utilizado foi o sucralfato, estando descritos em outros estudos uma maior prevalência do omeprazol (Song et al, 2015; Spence et al, 2019).

Segundo o *BSAVA Guide to Pain Management in Small Animal Practice* (2019), os cães afetados geralmente respondem rapidamente à terapia analgésica, mas animais que apresentem um grau de dor muito elevado podem necessitar de hospitalização com administração de opióides, tal como o estudo de Spence et al que refere que todos os animais receberam analgesia com opióides e o tramadol foi adicionado como analgesia adicional (Self 2019; Spence et al, 2019). A analgesia no domicílio pode consistir em paracetamol (Rylander et al, 2022) ou gabapentina (Self 2019). O tratamento da dor neuropática com fármacos como a gabapentina é um aspeto importante da terapia, sendo a pregabalina uma alternativa útil à gabapentina (Song et al, 2013; Platt and Olby, 2014). Em casos de recidivas, a combinação entre prednisolona e citarabina, um quimioterápico com capacidade de comprometer a síntese de DNA e provocar morte celular, mostrou ser bastante eficaz prevenindo outras situações de recidivas em 80% dos animais, apesar dos efeitos secundários relatados (Günther et al, 2020).

Apesar do prognóstico da MARE ser favorável quando o tratamento é adequado (Zilli et al, 2021), segundo a bibliografia as recidivas ocorrem em 16 - 47,5% dos casos e 1/3 dos animais exibem mais do que uma recidiva (Bierdermann et al, 2016, Lau et al, 2019). Para além disso, um estudo por Hilpert et al (2020) demonstrou uma prevalência de recidivas em fêmeas. Bierdermann e os seus colegas (2016) concluíram que entre 5 - 8% dos animais diagnosticados com esta patologia morreram ou foram sujeitos a eutanásia por razões relacionadas com MARE, incluindo fraca resposta ou duração incorreta do tratamento, diagnóstico de doenças concomitantes e várias recidivas ou complicações associadas à medicação imposta.

5. Limitações do estudo

A limitação mais evidente deste estudo está relacionada com a dimensão reduzida da amostra, influenciando os dados estatísticos obtidos, com um impacto revelante no caso da relação entre a taxa de sobrevivência e outras variáveis. Para além disso, o carácter retrospectivo determinou que os dados incluídos no estudo fossem recolhidos através das fichas clínicas de cada paciente no *GuruVet*. Este parâmetro explica a razão

pela qual os exames complementares de diagnósticos, referidos anteriormente, não tenham sido uniformemente realizados nos 19 casos.

Outra limitação associada a este estudo relaciona-se com o facto da medição da concentração sérica da proteína C reativa no Hospital Escolar Veterinário – Universidade de Lisboa ser principalmente aplicada em casos de suspeita de meningite-arterite responsiva a esteróides, enviesando os resultados obtidos em vários parâmetros como o protocolo terapêutico.

Finalmente, é relevante referir que a monitorização e evolução da concentração sérica da PCR só foi efetuada em dois casos.

6. Conclusão

Este estudo teve como objetivo sumarizar as possíveis aplicações da proteína C reativa na prática clínica veterinária e caracterizar diversos parâmetros associados a casos clínicos admitidos no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, em que as concentrações séricas da PCR se encontrassem aumentadas de acordo com os valores de referência de cada laboratório.

Com base na revisão bibliográfica, averiguou-se que a PCR permite a monitorização do tratamento, possibilitando uma orientação da sua escolha e duração mais adequada, assim como uma redução do tempo da terapia antibiótica, diminuindo a prevalência da resistência aos antibióticos, prejudicando menos a microbiota intestinal e melhorando a *compliance* dos tutores. Outra função profícua consiste na sua utilização como marcador precoce, antes do início de sinais clínicos em algumas situações e da ocorrência de alterações no leucograma, estando a sua magnitude relacionada com a gravidade da patologia inflamatória. Para além disso, a sua aplicação na abordagem da previsão de possíveis recidivas demonstrou ser relevante e benéfico em determinadas patologias, como a PB ou MARE.

Outrossim, o estudo retrospectivo dos 19 casos revelou estar na sua generalidade de acordo com a bibliografia publicada. Apesar da grande maioria destes serem referentes a meningite-arterite responsiva a esteróides devido à extensa utilização da medição da PCR nesta patologia no Hospital Veterinário Escolar da Universidade de Lisboa, existem inúmeras aplicações, para além das referidas na revisão bibliográfica, nomeadamente no foro dermatológico (demodecose e pêfigo foliáceo), no foro hepático (cirrose hepática, encefalopatia hepática e shunt portossistémico), no foro imunomediado (anemia hemolítica imunomediada e trombocitopenia imunomediada), no foro parasitário/infeccioso (babesiose, dirofilariose, leptospirose e com especial destaque

para a leishmaniose), no foro reprodutivo (piómetra e hiperplasia quística do endométrio), no foro renal/urinário (insuficiência renal aguda e infecção do trato urinário superior, como a pielonefrite aguda), entre outras situações.

Lamentavelmente, os artigos relativos à proteína C reativa na área de Medicina Veterinária são insuficientes, sendo que a presente tese de dissertação pretende contribuir para enfatizar a necessidade da elaboração de outros estudos relacionados com esta temática.

Referências bibliográficas

Aksoy DY, Cinar N, Harmanci A, Karakaya J, Yildiz BO, Usman A, Bayraktar M. 2013. Serum resistin and high sensitive PCR levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 210.

Amanullah S, Jarari A, Muralikrishnan G, Basha MI, Saira K. 2010. Association of hs-PCR with diabetic and non-diabetic individuals. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 3(1), 7-12.

Andersen-Ranberg E, Berendt M, Gredal H. 2021. Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs: Where are we now? Part 2 – Steroid responsive meningitis-arteritis. *The Veterinary Journal*, 273, 105692.

Anderson KL, O'Neill DG, Brodbelt DC, Church DB, Meeson RL, Sargan D, Summers JF, Zulch H, Collins LM. 2018. Prevalence, duration, and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. *Scientific reports*, 8(1), 1-12.

Ansar W, Ghosh S. 2013. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic research*, 56(1), 131-142.

Backes JM, Howard PA, Moriarty PM. 2004. Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(1), 110-118.

Bathen-Noethen A, Carlson R, Menzel D, Mischke R, Tipold A. 2008. Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1149-1156.

Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. 2019. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th edition. E-book. *Elsevier Health Sciences*.

Biedermann E, Tipold A, Flegel T. 2016. Relapses in dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 57(2), 91-95.

Black VL, Whitworth FJS, Adamantos S. 2018. Pyrexia in juvenile dogs: a review of 140 referred cases. *Journal of Small Animal Practice*, 60(2), 116-120.

Black S, Kushner I, Samols D. 2004. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487-48490.

Boswood A. 2009. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 23-32.

Braig D, Nero TL, Koch HG, Kaiser B, Wang X, Thiele JR, Eisenhardt SU et al. 2017. Transitional changes in the PCR structure leads to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nature communications*, 8(1), 1-19.

Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S. 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85-99.

Cheng L, Zhuang H, Yang S, Jiang H, Wang S, Zhang J. 2018. Exposing the causal effect of c-reactive protein on the risk of type 2 diabetes mellitus: a mendelian randomization study. *Frontiers in genetics*, 9, 657.

Cornelis I, Volk HA, Van Ham L. 2017 Clinical presentation, diagnostic findings and outcome in dogs diagnosed with presumptive spinal-only meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Journal of Small Animal Practice* 58, 174-182

Covin MA, Steiner JM. 2022. Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 50, 29-36.

Cray C, Zaias J, Altman NH. 2009. Acute phase response in animals: a review. *Comparative medicine*, 59(6), 517-526.

de la Fuente C, Monreal L, Ceron JJ, Pastor J, Viu J, Anor S. 2012. Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid of dogs with different neurological disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1365-1373.

de Strobel F, Paluš V, Vettorato E, Cherubini GB. 2019. Cervical hyperaesthesia in dogs: an epidemiological retrospective study of 185 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 60(7), 404-410.

Petrič A, Lukman T, Verk B, Nemeč Svete A. 2018. Systemic inflammation in dogs with advanced-stage heart failure. *Acta veterinaria scandinavica*, 60(1), 1-9.

Du Clos TW. 2000. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*, 32(4), 274-278

Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen YC, Woollard KJ, Bassler N, Peter K et al. 2009. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circulation research*, 105(2), 128-137.

Elgalfy GE, El-Raof A, Mahmoud Y, Ghanem MM, El-khaiat HM. 2022. Clinical, hematological, acute phase proteins and radiographic changes in different respiratory affections in dogs and cats. *Benha Veterinary Medical Journal*, 42(1), 80-85.

Enocsson H, Sjöwall C, Skogh T, Eloranta ML, Rönnblom L, Wetterö J. 2009. Interferon- α mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(12), 3755-3760.

Equilino M, Théodoloz V, Gorgas D, Doherr MG, Heilmann RM, Suchodolski JS, Burgener IA. 2015. Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(1), 91-99.

Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. 2017. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th edition. E-Book. *Elsevier health sciences*.

Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S. 2009. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 19, 450-458.

- Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. 2000. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *The Journal of experimental medicine*, 192(9), 1353-1364.
- Giraud L, Girod M, Cauzinille L. 2021. Combination of prednisolone and azathioprine for steroid-responsive meningitis-arteritis treatment in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 57(1), 1-7.
- Goggs R, Robbins SN, LaLonde-Paul DM, Menard JM. 2022. Serial analysis of blood biomarker concentrations in dogs with pneumonia, septic peritonitis, and pyometra. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 549-564.
- Gommeren K, Desmas I, Garcia A, Bauer N, Moritz A, Roth J, Peeters D. 2018. Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28, 9-19.
- Günther C, Steffen F, Alder DS, Beatrice L, Geigy C, Beckmann K. 2020. Evaluating the use of cytosine arabinoside for treatment for recurrent canine steroid-responsive meningitis-arteritis. *The Veterinary record*, 187(1).
- Hansson-Hamlin H, Lilliehöök I. (2013). Steroid-responsive meningitis-arteritis in Nova Scotia duck tolling retrievers. *The Veterinary Record*, 173(21), 527.
- Harris JM, Chen AV, Tucker RL, Mattoon JS. 2013. Clinical features and magnetic resonance imaging characteristics of diskospondylitis in dogs: 23 cases (1997–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(3), 359-365.
- Heilmann RM, Berghoff N, Mansell J, Grützner N, Parnell NK, Gurtner C, Steiner, JM. 2018. Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 679-692.
- Hillström A, Bylin J, Hagman R. 2016. Measurement of serum C-reactive protein concentration for discriminating between suppurative arthritis and osteoarthritis in dogs. *BMC Veterinary Research*, 12, 240.
- Hilpert E, Tipold A, Meyerhoff N, Schwerdt J, Winkler S, Jurina K., Flegel T et al. 2020. Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs in Germany: Are there epidemiological or clinical factors influencing recurrence rate? *Tierärztliche Praxis*, 48(01), 5-12.
- Hoeger U, Harris, JR. 2020. Vertebrate and invertebrate respiratory proteins, lipoproteins, and other body fluid proteins. *Springer Nature*, 94.
- Holm JL, Rozanski EA, Freeman LM, Webster CR. 2004. C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14(3), 183-186.
- Hughes KL, Stieger-Vanegas SM, Valentine BA. 2015. Hemorrhage in the central canal of the cervical spinal cord in a coonhound diagnosed with canine juvenile polyarteritis (steroid responsive meningitis-arteritis). *The Canadian Veterinary Journal*, 56(6), 567.

- Jain S, Gautam V, Naseem S. 2011. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 3(1), 118–127.
- Javard R, Grimes C, Bau-Gaudreault, L, Dunn M. 2017. Acute-phase proteins and iron status in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 457-464.
- Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Evans R et al. 2003. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 291-297.
- Jervan M, Szlosek DA, Friis H, Coyne MJ, DeNicola D, Johnsen OH. 2020. Characterization of C-reactive protein in dogs undergoing medial patellar luxation surgery. *Plos one*, 15(5).
- Ji SR, Ma L, Bai CJ, Shi JM, Li HY, Potempa LA. 2009 Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. *The FASEB Journal*, 23(6), 1806–16.
- Jiménez MC, Rexrode KM, Glynn RJ, Ridker PM, Gaziano JM, Sesso HD. 2015. Association between high-sensitivity C-reactive protein and total stroke by hypertensive status among men. *Journal of the American Heart Association*, 4(9).
- Keany KM, Fosgate GT, Perry SM, Stroup ST, Steiner JM. 2021. Serum concentrations of canine pancreatic lipase immunoreactivity and C-reactive protein for monitoring disease progression in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2187- 2195.
- Kocaturk M, Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Tecles F, Eralp O, Yilmaz JJ, Ceron JJ. 2015. Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 56(2), 119-124.
- Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K, Laukkanen JA. 2017. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *European Journal of Epidemiology*, 32(8), 657-667.
- Kuribayashi T, Shimada T, Matsumoto M, Kawato K, Honjyo T, Fukuyama M, Yamamoto S. 2003. Determination of serum C-reactive protein (PCR) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. *Experimental animals*, 52(5), 387-390.
- Lau J, Nettifee JA, Early PJ, Mariani CL, Olby NJ, Muñana KR. 2019. Clinical characteristics, breed differences, and quality of life in North American dogs with acute steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1719–1727.
- Leal RO, Gil S, Sepúlveda N, McGahie D, Duarte A, Niza MMRE, Tavares L. 2014. Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ω therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 55(1), 39-45.
- Lowrie M, Penderis J, Eckersall PD, McLaughlin M, Mellor D, Anderson TJ. 2009. The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *The Veterinary Journal*, 182(1), 125-130.

- Lowrie M, Penderis J, McLaughlin M, Eckersall PD, Anderson TJ. 2009. Steroid responsive meningitis-arteritis: a prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006–2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 862-870.
- Macintyre S, Samols D, Dailey P. 1994. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response. *Journal of Biological Chemistry*, 269(39), 24496-24503.
- Maiolini A, Carlson R, Schwartz M, Gandini G, Tipold A. 2012. Determination of immunoglobulin A concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of dogs: an estimation of its diagnostic value in canine steroid-responsive meningitis–arteritis. *The veterinary journal*, 191(2), 219-224.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A. 2008. Cancer-related inflammation. *Nature*, 454, 436–444.
- Mazzaferro EM. 2020. Update on canine parvoviral enteritis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 50(6), 1307-1325.
- McClure V, Van Schoor M, Thompson PN, Kjølgaard-Hansen M, Goddard A. 2013. Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(3), 361-366.
- McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, Peter K. 2018. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes. *Frontiers in immunology*, 9, 1351.
- Mercurio M, Galasso O, Familiari F, Iannò B, Bruno CF, Castioni D, Gasparini G. 2022. Trend of Perioperative PCR (C-Reactive Protein) Levels in Non-Infected Total Knee Arthroplasty. *Orthopedic Reviews*, 14(4).
- Mihlan M, Stippa S, Józsi M, Zipfel PF. 2009. Monomeric PCR contributes to complement control in fluid phase and on cellular surfaces and increases phagocytosis by recruiting factor H. *Cell Death & Differentiation*, 16(12), 1630-1640.
- Missel AL, Saslow LR, Griaudzde DH, Marvicsin D, Sen A, Richardson CR, Liu X. 2021. Association between fasting insulin and C-reactive protein among adults without diabetes using a two-part model: NHANES 2005–2010. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 1-9.
- Mold C, Nakayama S, Holzer TJ, Gewurz H, Du Clos TW. 1981. C-reactive protein is protective against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *The Journal of experimental medicine*, 54(5), 1703-1708.
- Morozenko D, Dotsenko R, Vashchuk Y, Zakhariyev A, Zemlianskyi A, Seliukova N, Kostyshyn LM. 2022. The role of connective tissue biopolymers in the pathogenesis of dog bronchopneumonia and cat bronchial asthma. *ScienceRise: Biological Science*, 2(31), 13-17.

- Moutachakkir M, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. 2017. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Annales de biologie clinique*, 75(2), 225-229.
- Mulholland JH, Cluff LE. 1964. The effect of endotoxin upon susceptibility to infection: The role of the granulocyte. *Johns Hopkins University*, Baltimore.
- Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. 2017. C reactive protein. *StatPearls Publishing*.
- Noetzli LJ, Italiano Jr, JE. 2018. Unlocking the molecular secret(s) of α -granule biogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(11), 2539-2541.
- Nye G, Liebel FX, Harcourt-Brown T. 2020. C-reactive protein in dogs with suspected bacterial diskospondylitis: 16 cases (2010–2019). *Veterinary Record Open*, 7(1)
- O'Flynn J, van der Pol P, Dixon KO, Prohászka Z, Daha MR, van Kooten C. 2016. Monomeric C-reactive protein inhibits renal cell-directed complement activation mediated by properdin. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 310(11), 1308-1316.
- Okanishi H, Nagata T, Nakane S, Watari T. 2019. Comparison of initial treatment with and without corticosteroids for suspected acute pancreatitis in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 60(5), 298-304.
- Otabe K, Sugimoto T, Jinbo T, Honda M, Kitao S, Hayashi S, Yamamoto S. 1998. Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Veterinary Research Communications*, 22(2), 77-85.
- Otoni CC, Heilmann RM, García-Sancho M, Sainz A, Ackermann MR, Suchodolski JS, Jergens AE. 2018. Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 999-1008.
- Ottenjann M, Weingart C, Arndt G, Kohn B. 2006. Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1143-1150.
- Pan A, Wang Y, Yuan JM, Koh WP. 2017. High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: a case–control study nested within the Singapore Chinese Health Study. *BMC endocrine disorders*, 17(1), 1-8.
- Patterson LT, Mora EC. 1965. The C-reactive protein response and disease resistance in the domestic fowl. *Texas Reports on biology and medicine*, 23(3), 600-606.
- Polyakova EA, Mikhaylov EN. 2020. The prognostic role of high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*, 17(7), 379.
- Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. 2005. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical microbiology and infection*, 11(2), 101-108.

- Rader BA. 2017. Alkaline phosphatase, an unconventional immune protein. *Frontiers in Immunology*, 8, 897.
- Rosa RM, Mestrinho, LAP. 2019. Acute phase proteins in cats. *Ciência Rural*, 49(4).
- Rose JH, Harcourt-Brown, TR. 2013. Screening diagnostics to identify triggers in 21 cases of steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of small animal practice*, 54(11), 575-578.
- Ruchala P, Nemeth E. 2014. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(3), 155-161.
- Rush JE, Lee ND, Freeman LM, Brewer B. 2006. C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 635-639.
- Rylander H, Djani DM, Cameron S. 2022. Case Report: Bordetella bronchiseptica meningoencephalomyelitis in a Dog. *Frontiers in Veterinary Science*, 9.
- Sacoar C, Barros LM, Montezinho L. 2020. What are the potential biomarkers that should be considered in diagnosing and managing canine chronic inflammatory enteropathies? *Open Veterinary Journal*, 10(4), 412-430.
- Saellström S, Sharif H, Jagarlamudi KK, Rönnerberg H, Wang L, Eriksson S. 2022. Serum TK1 protein and C-reactive protein correlate to treatment response and predict survival in dogs with hematologic malignancies. *Research in Veterinary Science*, 145, 213-221.
- Sasaki K, Ma Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T. 2003. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65(4), 545-548.
- Sattar SBA, Sharma S. 2018. Bacterial pneumonia. *StatPearls Publishing*.
- Self I. 2019. BSAVA guide to pain management in small animal practice. 1st edition. E-book. *British Small Animal Veterinary Association*.
- Shen H, Zhang N, Zhang X, Ji W. 2009. C-reactive protein levels after 4 types of arthroplasty. *Acta orthopaedica*, 80(3), 330-333.
- Snyder K, Saunders AB, Levine JM, Clubb FJ. 2010. Arrhythmias and elevated troponin I in a dog with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(1), 61-65.
- Speelman T, Dale L, Louw A, Verhoog NJ. 2022. The Association of Acute Phase Proteins in Stress and Inflammation-Induced T2D. *Cells*, 11(14), 2163.
- Spence S, French A, Penderis J, Macfarlane L, Gutierrez-Quintana R, Dickson L, McLauchlan G. 2019. The occurrence of cardiac abnormalities in canine steroid-responsive meningitis arteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 60(4), 204-211.
- Sproston NR, Ashworth JJ. 2018. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.

- Sung M, Kim D, Choi W, Bae B, Lee S, Hwang Y, Kim G. 2021. Comparison of post-operative C-reactive protein levels between elective general and orthopedic surgery in dogs. *Journal of Biomedical and Translational Research*, 22(3), 105-110.
- Szalai AJ, VanCott, JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin Jr, WH. 2000. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infection and immunity*, 68(10), 5652-5656.
- Tamura Y, Ohta H, Kagawa Y, Osuga T, Morishita K, Sasaki N, Takiguchi M. 2019. Plasma amino acid profiles in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1602-1607.
- Tanaka T, Kishimoto T. 2014. The biology and medical implications of interleukin 6. *Cancer immunology research*, 2(4), 288-294.
- Tayde PS, Bhagwat NM, Sharma P, Sharma B, Dalwadi PP, Sonawane A, Varthakavi PK. 2017. Hypothyroidism and depression: are cytokines the link? *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(6), 886.
- Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U, Ceron JJ, Paltrinieri S. 2005. Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6), 865-870.
- Tizard, IR. 2017. *Veterinary Immunology*. 10th edition. E-Book. *Elsevier Health Sciences*.
- Torrente C, Manzanilla EG, Bosch L, Fresno L, Rivera del Alamo M, Andaluz A, Ruiz de Gopegui R. 2015. Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 611-619.
- Trub SA, Bush WW, Paek M, Cuff DE. 2021. Use of C-reactive protein concentration in evaluation of diskospondylitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 209-216.
- Tummala R, Rai MP. 2022. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. *StatPearls Publishing*.
- Tvarijonaviciute A, Jaillardon L, Cerón JJ, Siliart B. 2013. Effects of thyroxin therapy on different analytes related to obesity and inflammation in dogs with hypothyroidism. *The veterinary journal*, 196(1), 71-75.
- Viitanen SJ, Lappalainen AK, Christensen MB, Sankari S, Rajamäki MM. 2017. The utility of acute-phase proteins in the assessment of treatment response in dogs with bacterial pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31, 124-133.
- Villiers E, Ristić J. 2016. BSAVA manual of canine and feline clinical pathology. 3rd edition. E-book. *British Small Animal Veterinary Association*.
- Vitale S, Foss K. (2019). Immune-mediated central nervous system disease—current knowledge and recommendations. *Topics in companion animal medicine*, 34, 22-29.
- Webb AA, Taylor SM, Muir GD. 2002. Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs with non-infectious, nonerosive, idiopathic, immune-mediated polyarthrititis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(3), 269-273.

Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. 2019. Anemia of inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133(1), 40-50.

Wu YY. 2022. Analysis of the Characteristics of PCR, Antithrombin, Fibrinogen, and Hematological Changes in 433 Patients with PTE. *International Journal of General Medicine*, 14(10), 18.

Yang JS, Gerber JN, You HJ. 2017. Association between fasting insulin and high-sensitivity C reactive protein in Korean adults. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 3(1).

Zelová H, Hošek J. 2013. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*, 62(7), 641-651.

Zilli J, Olszewska A, Farke D, Schmidt MJ. 2021. Successful surgical and medical treatment of a severe, acute epidural bleed in a young dog due to steroid responsive meningitis-arteritis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63(1), 1-7.