
PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA

VIEIRA, Manuela Cristina¹
SOBREIRA, Márcia Ferreira da Rosa
GALVÃO, André Luiz Baptista
LEGA, Elzylene
SANTANA, Aureo Evangelista

Recebido em: 2013-08-02

Aprovado em: 2013-11-11

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.953

RESUMO: Em animais com distúrbios na homeostase devido à infecção, inflamação, injúria tecidual, neoplasia ou desordem imunológica, há uma resposta de fase aguda (RFA) inespecífica. A RFA é uma resposta imune inata imediata que produz mediadores proteicos, e entre eles se destacam as proteínas de fase aguda (PFA), que são indispensáveis para o restabelecimento da homeostasia corporal. Após o estímulo gerado pelas citocinas pró-inflamatórias, principalmente a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), liberadas por células de defesa, o fígado sintetiza e libera a maioria das PFA, o que resulta no seu aumento na corrente sanguínea. Pesquisas recentes têm evidenciado que a qualificação e a quantificação destas proteínas podem subsidiar o diagnóstico e trazer valiosas informações prognósticas e de monitoramento de doenças. Portanto, apresentamos esta revisão de literatura com o objetivo de descrever as principais PFA em pequenos animais, e além disso, atualizar os médicos veterinários à respeito da avaliação destas proteínas como complemento ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento de tratamento em cães.

Palavras-chave: canina, proteína, eletroforese, reação de fase aguda

ACUTE PHASE PROTEINS IN DOGS - REVIEW

SUMMARY: In animals with disorder homeostasis due to infection, inflammation, tissue injury, cancer or immune disorder, there is an acute phase response (APR) nonspecific. The APR is an immediate innate immune response, that produces protein mediators, they stand out among the acute phase proteins (APP), which are essential for the restoration of body homeostasis. After the stimulus generated by proinflammatory cytokines, particularly interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), released by immune cells, the liver synthesizes and releases the majority of APP, which results in an increase in their bloodstream. Recent research has shown that the qualification and quantification of these proteins may aid diagnosis and provide valuable prognostic information and monitoring of diseases. Therefore, we present this review of the literature in order to describe the main PFA in small animals, and also update the veterinarians regarding the evaluation of these proteins in addition to the diagnosis, prognosis and monitoring treatment in dogs.

Keywords: canine, protein, electrophoresis, acute phase reaction

INTRODUÇÃO

As proteínas de fase aguda (PFA) foram identificadas pela primeira vez no início de 1900 como as primeiras reagentes para a doença infecciosa. As PFA fazem parte da resposta de fase aguda (RFA), que é fundamental para imunidade inata. Estas proteínas demonstraram ser valiosas como biomarcadores na inflamação, infecção, neoplasia, estresse e trauma. Todos os animais, dos

¹ Doutora em Medicina Veterinária, área Patologia Clínica, FCAV/UNESP, Jaboticabal, SP

peixe aos mamíferos, apresentam PFA, mas o tipo de PFA principal difere de acordo com a espécie (CRAY, 2012).

Embora a principal aplicação destas proteínas na clínica é o prognóstico, estudos em animais têm demonstrado relevância para o diagnóstico, detecção e monitoramento da doença subclínica. Com o uso de ensaios padronizados e automatizados, esses biomarcadores estão disponíveis para aplicação em todos os campos da medicina veterinária, bem como para pesquisa (CRAY, 2012).

A RFA é um termo dado a um conjunto de reações da lesão tecidual decorrente de uma infecção, trauma, neoplasia, inflamação e estresse. A resposta é formulada por diversas PFA que variam em dimensão e tipo entre as espécies de animais. Esta resposta sistêmica atua como parte do sistema de defesa imune inato, com o objetivo de reestabelecer a homeostase e promover a cura (CRAY, 2012).

Os animais possuem o sistema imune interligado aos demais sistemas existentes e há um envolvimento de mediadores proteicos na modulação da resposta imune. Estes mediadores vêm sendo estudados de modo que a sua manipulação experimental tem viabilizado grandes descobertas que possibilitam diagnósticos mais precoces e precisos na rotina clínica (RODRIGUES, 2011).

A injúria tecidual conduz a uma resposta imune inata imediata, produzindo agentes de resposta de fase aguda (RFA), entre eles se destacam as proteínas de fase aguda (PFA), indispensáveis para o restabelecimento da homeostasia corporal (CERÓN *et al.*, 2005). Após o estímulo gerado pelas citocinas, principalmente a interleucina-1, interleucina-6 e fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), liberadas por células de defesa, o fígado sintetiza e libera a maioria das PFA, o que resulta no seu aumento na corrente sanguínea (PETERSEN *et al.*, 2004).

O estudo das PFA tem despertado grande interesse como ferramenta diagnóstica das diversas enfermidades em cães. Portanto, apresentamos esta revisão de literatura com o objetivo de descrever as principais PFA em pequenos animais, e além disso atualizar os médicos veterinários de pequenos animais à respeito da avaliação destas proteínas como complemento ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento de tratamento em cães.

REVISÃO DE LITERATURA

RESPOSTA DE FASE AGUDA (RFA)

A RFA faz parte da ampla resposta do sistema imune ou início da defesa inata. A produção das PFA é precedida pela resposta local, envolvendo a síntese de citocinas pró-

inflamatórias, tais como IL-1, IL-6 e TNF- α . O estímulo aos hepatócitos para produzir uma infinidade de PFA que, em seguida, aumentam a quimiotaxia proporcionando outros efeitos imunomoduladores, conferindo ação bacteriostática específica e auxiliando na redução dos danos oxidativos (CRAY, 2012).

IMUNIDADE INATA

O sistema imune inato tem a função de prevenir infecção, eliminar agentes patogênicos e iniciar a resposta inflamatória (JANEWAY *et al.*, 2001). Este sistema é comprometido com diversas defesas, como barreiras anatômicas (pele, membranas mucosas), barreiras fisiológicas (pH e temperatura baixos para inibir o crescimento bacteriano), barreiras fagocíticas (células de tecido que se podem ingerir patógenos), e barreiras inflamatórias. Esta barreira inflamatória funciona como barreira de segurança em caso de falha do sistema imune inato e também, talvez, seja a mais reconhecida dada a miríade de sintomas, incluindo edema, eritema e febre, que são produzidos com o complexo interações de citocinas, quimiocinas e PFA (YOO ; DESIDERIO, 2003; GABAY ; KUSHNER, 1999). A resposta imune inata é muitas vezes caracterizada como não específica, uma vez que é contrastada com a resposta imune adaptativa, que envolve respostas específicas para o antígeno por meio de células T e B (CRAY, 2012).

INDUÇÃO DA RFA

A RFA inicia principalmente pelos macrófagos teciduais, monócitos do sangue e células dendríticas no local do dano tecidual, quando as estruturas químicas específicas em tecidos danificados ou agentes infecciosos são apresentados para a detecção por estas células de defesa (CASSATELLA, 1995). Estas células sofrem uma rápida ativação levando à produção das citocinas IL-1, TNF- α e IL-6, que não só estimulam a RFA, mas também resultam no recrutamento adicional de células quimiotáticas para a área afetada, aumentando rapidamente a resposta. A área de maior produção de APP é o fígado, especificamente, a indução da expressão de PFA em hepatócitos. As PFA também podem ser produzidas em outros tecidos (CRAY, 2012).

PROTEÍNA TOTAL

As proteínas são substâncias essenciais à vida, representando a base da estrutura de células, tecidos e órgãos. Funcionam como catalisadores enzimáticos nas reações bioquímicas, carreadores de muitos constituintes do plasma e na defesa orgânica sob a forma de anticorpos, entre outras funções (JAIN, 1993; ECKERSALL, 2008). As proteínas séricas totais compreendem a albumina e as globulinas sem o fibrinogênio, pois este é totalmente consumido na formação do coágulo sanguíneo. Já as proteínas plasmáticas totais compreendem a albumina e globulinas incluindo o fibrinogênio. As globulinas são formadas pelas frações proteicas alfa, beta e gamaglobulinas (α , β e γ) e, em muitos casos, cada uma delas pode ser claramente subdividida em duas bandas (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ_1 e γ_2) (BUSH, 2004; ECKERSALL, 2008). A albumina e todas as outras proteínas, com exceção das imunoglobulinas, são sintetizadas pelo fígado. As imunoglobulinas são sintetizadas pelos plasmócitos no tecido linfoide em resposta à estimulação antigênica, e estão incluídas nas frações beta e gamaglobulinas (BUSH, 2004).

Pelo significado biológico e múltiplas funções exercidas no sistema orgânico, a avaliação dos níveis séricos das proteínas totais e de suas frações (albumina, alfa globulinas, beta globulinas, e gamaglobulinas), obtidas por eletroforese, representa um importante auxílio ao diagnóstico clínico (ECKERSALL, 2008).

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA (PFA)

Em animais com distúrbios na homeostase devido à infecção, inflamação, injúria tecidual, neoplasia ou desordem imunológica, há uma resposta de fase aguda (RFA) inespecífica. Esta resposta compreende alterações na concentração de algumas proteínas séricas referidas como proteínas de fase aguda (PFA). A mensuração das concentrações das PFA pode auxiliar no monitoramento de protocolos terapêuticos em cães com determinadas neoplasias (CÉRON *et al.*, 2005). Segundo Eckersall (2004), estas proteínas, além de úteis no auxílio diagnóstico de linfomas em pacientes humanos, leucemia e mieloma múltiplo, são indicadoras de prognóstico, permitindo detectar precocemente a sepse (ECKERSALL, 2000).

CLASSIFICAÇÃO DAS PFA

As PFA podem ser classificadas de acordo com sua concentração plasmática, seu modo de ação e mecanismo de síntese (JAIN *et al.*, 2011).

Classificação Baseada na Concentração Plasmática

PFA negativas

Na inflamação o fígado responde produzindo um grande número de PFA. Por outro lado, a produção de uma série de outras proteínas é reduzida. Estas são conhecidas como PFA negativas. Neste grupo se encontram a albumina, a transferrina, a transtiretina, a transcortina e a proteína de ligação do retinol (JAIN *et al.*, 2011).

PFA positivas

As PFA positivas são glicoproteínas produzidas e liberadas pelos hepatócitos a partir de estímulo específico de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α) (KANEKO, 1997, ECKERSALL, 2008). São consideradas PFA positivas as que apresentam elevação da concentração sérica na inflamação, como a proteína C reativa (PCR), proteína ligadora de manose, alfa-1-antitripsina (AAT), alfa-1-antiquimiotripsina (AAQ), alfa-2- macroglobulina, fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator de Von Willebrand, plasminogênio, fatores do complemento, ferritina, amilóide A sérica (SAA), ceruloplasmina (CP), haptoglobina (Hp) e alfa-1 glicoproteína ácida (AGP) (CERÓN *et al.*, 2005; ECKERSALL, 2008, JAIN *et al.*, 2011).

As PFA positivas desempenham diversas funções fisiológicas para o sistema imunológico, como destruição ou inibição do crescimento de microrganismos, atuação nos estados de inflamação sistêmica associada à anorexia e alterações metabólicas. Outras são responsáveis pelo *feedback* negativo sobre a resposta inflamatória (JAIN *et al.*, 2011).

Classificação Baseada no Modo de Ação

Considerando o modo de ação das PFA, pode ser estabelecida a seguinte classificação (JAIN *et al.*, 2011):

- inibidores das proteases: AAT e AAQ;
- proteínas da coagulação: fibrinogênio e protrombina.
- proteínas do sistema complemento: C2, C3, C4, C5;
- proteínas de transporte: Hp e CP;
- outras proteínas, como PCR, SAA e AGP.

Classificação Baseada no Mecanismo de Síntese

As PFA são produzidas devido a RFA que estimula a produção hepática pelos hepatócitos e também ocorre a estimulação extra-hepática, com a produção pelas células epiteliais, células endoteliais e tecido conjuntivo (JAIN *et al.*, 2011).

Classificação Baseada na Magnitude de Aumento

A classificação da RFA é dividida em principal, moderada e menor. A PCR e SAA são classificadas como resposta principal. A AAT, AGP, CR, HP e proteína-C são classificadas como resposta moderada (CERÓN *et al.*, 2005; ECKERSALL ; BELL, 2010).

Albumina

A albumina corresponde a 60% da quantidade total de proteínas, portanto, é a proteína mais abundante no plasma (ECKERSALL, 2008), sendo que a sua concentração sérica é controlada pela pressão coloidosmótica (EVANS, 2002). A albumina é sintetizada pelos hepatócitos e no citoplasma como um precursor chamado pré-albumina (ECKERSALL, 2008). Somente cerca de 30 a 40% da albumina está no sangue, o restante está no espaço intersticial. Músculos, fígado e rins são os principais colaboradores para o catabolismo da albumina, com 40 a 60% da albumina total metabolizada nesses tecidos (PRINSEN ; de SAIN-van der VELDEN, 2004).

A albumina constitui importante reserva protéica, bem como um transportador de ácidos graxos livres, aminoácidos, metais, cálcio, hormônios, bilirrubina, colesterol, óxido nítrico e íons, além de participar da regulação do pH sanguíneo, atuando como ânion (EVANS, 2002; LASSEN, 2007). O seu aumento ocorre em situações de desidratação (LASSEN, 2007). A hipoalbuminemia pode ocorrer em várias situações advindas de dano hepático crônico, deficiência alimentar de fontes protéicas, parasitismos, doença renal, síndrome da má absorção intestinal, hemorragias, enteropatia e queimaduras graves (LASSEN, 2007).

A albumina é uma PFA negativa, que tende a diminuir sua concentração sérica diante de um processo inflamatório. Isto ocorre devido à inibição da sua síntese pelas citocinas pró-inflamatórias (PEREIRA ; BURINI, 1992) e ao aumento da permeabilidade vascular, com consequente saída para os espaços extravasculares (CORRÊA ; BURINI, 2000).

Transferrina (TN)

A TN é uma PFA negativa e seus valores decrescem de acordo com a enfermidade apresentada (FUHRMAN *et al.*, 2004). A TN é responsável pelo transporte do ferro plasmático, sendo o seu aumento o reflexo da carência de ferro (JAIN, 1993; ECKERSALL, 2008). Também conhecida por siderofilina é uma glicoproteína presente na fração beta-2-globulina. Atua no controle da absorção do ferro intestinal bem como na sua distribuição no organismo (BACILA, 2003; PIRES *et al.*, 2011). Sua molécula é composta pela ligação de dois átomos de Fe³⁺. A oxidação do Fe²⁺ a Fe³⁺ é catalisada pela ferroxidase, que no sangue existe sob a forma de uma ou mais proteínas (ferroxidase I e ferroxidase II). A TN libera para o metabolismo somente um dos dois átomos de Fe³⁺, que se reduz a Fe²⁺ para as reações de formação de hemoglobina, ferritina (nos órgãos hematopoiéticos), mioglobina (músculos), enzimas heme (todas as células) e para excreção no suor e na bile. O ferro é estocado sob forma de ferritina (ferro absorvível) e/ou hemossiderina (forma inabsorvível) (BACILA, 2003). Possui efeito bactericida, pois indisponibiliza o Fe³⁺ para bactérias quando ocorre um processo inflamatório (JAIN *et al.*, 2011).

A quantificação sérica da TN é utilizada para avaliar o metabolismo do ferro no organismo dos animais. Níveis diminuídos de TN podem ser consequência da produção inadequada de transferrina por danos nos hepatócitos, doença renal, leucemias, inflamação aguda e crônica.

Alfa-1-Antitripsina (AAT)

A AAT é o componente mais importante dentre os “inibidores de proteases”, que é um grupo de proteínas com a função de neutralizar as atividades das enzimas proteolíticas, durante um processo inflamatório agudo (NAOUM; CERON; DOMINGOS, 1999; ECKERSALL, 2008). As enzimas proteolíticas possuem a capacidade de degradar a membrana basal e a matriz extracelular, permitindo o contato das células neoplásicas com o estroma e consequente penetração e infiltração celular, ocasionando metástases e crescimento tumoral (HIRATSUKA *et al.*, 2002; GOMES *et al.*, 2009).

O aumento da AAT é característico das hepatopatias crônicas e agudas, porém tende a diminuir na cirrose (NAOUM, CERON; DOMINGOS, 1999) e também aumenta na doença pulmonar crônica (ECKERSALL, 2008).

A AAT é uma antiprotease com significativa propriedade antiinflamatória e uso terapêutico em algumas doenças graves como: deficiência da AAT, enfizema pulmonar, asma, vasculite, lesão pulmonar aguda, diabetes, artrite reumatóide, paniculite e fibromialgia (BERGIN *et al.*, 2012).

Alfa-1-Glicoproteína Ácida (AGP)

A AGP altera-se significativamente após um processo inflamatório (CONNER *et al.*, 1989), podendo diminuir na insuficiência hepática e nefropatias (YUKI *et al.*, 2010).

A AGP apresenta propriedades imunomoduladoras, de reparo e cicatrização, liga-se a maioria das drogas e agentes inespecíficos, apresentando sua concentração elevada na babesiose, erliquiose, parvovirose, linfoma, sarcoma e carcinoma (CERÓN *et al.* 2005). Em cadelas com piometra, as quantidades de AGP variam de acordo com o aumento da severidade do problema e com o tempo de internação (HAGMAN, 2011). De acordo com Yuki *et al.* (2010), a AGP apresentou aumento gradual com a idade e auxiliou na avaliação do efeito terapêutico da cirurgia para piometra.

Ceruloplasmina (CP)

É uma glicoproteína (alfa-2-globulina), descrita como PFA transportadora do cobre, essencial para a eritropoiese, com efeito antioxidante nas células e tecidos, a fim de protegê-los de compostos gerados pela fagocitose de microrganismos e debris de tecidos e redução de neutrófilos anexados ao endotélio (CERÓN *et al.*, 2005; LUCAS *et al.*, 2010; CRAY *et al.*, 2012). A CP pode aumentar nos processos inflamatórios, infecciosos e parasitários (JAIN, 1993).

No trauma os valores da CP se elevam duas a três vezes, alcançando o pico máximo dentro de 24 horas. A CP apresenta menor aumento na concentração sérica em cães com parvovirose, porém, em comparação entre valor de normalidade, sua alteração foi maior quando comparado a outras PFA, resultado que a apontou como indicador precoce do processo inflamatório em cães (KOGIKA *et al.*, 2003).

Haptoglobina (HP)

É uma glicoproteína (alfa-2-globulina) formada por duas subunidades alfa e beta, que se estabilizam ao se ligarem especificamente à hemoglobina livre plasmática, formando um complexo proteico que será direcionado da circulação para o sistema mononuclear fagocitário, onde ocorrerá a reciclagem do íon ferro durante o processo da hemocaterese e na defesa contra patógenos (CORAZZA *et al.*, 1997; LEVY *et al.*, 2010).

É considerada uma das principais PFA em todas as espécies, principalmente em bovinos. A elevação de seus valores em cães é ocasionada por processos inflamatórios, corticoterapia (MARTINEZ *et al.*, 2001; McGROTTY *et al.*, 2005), tripanossomíases, leishmaniose, trauma e

síndrome de Cushing (CERÓN *et al.*, 2005). Segundo Cerón *et al.*(2005), a HP pode ser detectada na circulação 24 horas após o trauma e suas concentrações chegam ao pico máximo em quatro dias. Suas funções são descritas como ligante de hemoglobina, agente bacteriostático e fator estimulador de angiogênese, participa no metabolismo de lipídios e possui um importante efeito imunomodulador (CRAY *et al.*, 2012). A HP liga-se a hemoglobina livre, portanto, pode ser utilizada como um biomarcador para anemia hemolítica (MITCHELL *et al.*, 2009).

ELETROFORESE

A eletroforese é uma técnica na qual os diferentes tipos de proteínas são separados, tornando possível a determinação de suas proporções relativas em uma dada amostra de material biológico. Em um suporte de gel de poliacrilamida, em pH alcalino, uma alíquota de soro é depositada e sob a ação de um campo elétrico há migração das diferentes frações proteicas, em diferentes velocidades, em direção ao ânodo. Após a coloração, tais frações aparecem como bandas de intensidades de cores variadas que, escaneadas por um densitômetro computadorizado, propiciam uma curva eletroforética (ECKERSALL, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em medicina veterinária as aplicações clínicas das PFA têm sido documentadas no diagnóstico, prognóstico, detecção da doença subclínica, controle dos níveis de estresse, e avaliação do processo inflamatório crônico. No entanto, faz-se necessário o conhecimento dos médicos veterinários em relação a padronização dos valores de normalidade para tais proteínas em animais de pequeno porte. Sendo assim, sugere-se aumento na demanda da avaliação laboratorial das PFA, tanto a nível experimental, quanto no âmbito da rotina clínica.

REFERÊNCIAS

- BACILA, M. **Bioquímica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Robe Editorial, 2003. 583p.
- BERGIN, D. A.; HURLEY, K.; McELVANEY, N. G. Alpha-1 antitrypsin: a potent anti-inflammatory and potential novel therapeutic agent. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, Wroclaw, v. 60, p. 81-97, 2012.
- BUSH, B. M. Bioquímica Plasmática. In: **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004, cap. 5, p. 169-223.
- CASSATELLA, M. A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. **Immunology Today**. v. 16, p. 21–26, 1995.

CERÓN, J. J.; ECKERSALL, P. D; MARTÍNEZ-SUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology**, Baton Rouge, v.34, n.2, p.85-99, 2005.

CONNER, J. G.*et al.* The acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica* and *Ostertagia ostertagii* and endotoxin administration. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 47, n. 3, p. 203-207, 1989.

CORAZZA, M.*et al.* Dati preliminari sulla determinazione dell'aptoglobulinemia in cani sani ed affetti da patologie in fase acuta e cronica. **Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria de Pisa**, Pisa, v. 12, p. 241-249, 1997.

CORRÊA, C. R. ; BURINI, R. C. Proteínas plasmáticas positivas à fase aguda. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 36, p. 48-56, 2000.

CRAY, C. Acute phase proteins in animals. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, Danvers, v. 105, p. 113-150, 2012.

ECKERSALL, P. D. Acute phase proteins as markers of infection and inflammation: monitoring animal health, animal welfare and food safety. **Irish Veterinary Journal**, Dublin, v. 53, n. 6, p. 307-311, 2000.

ECKERSALL, P. D. The time is right for acute phase protein assays. **The Veterinary Journal**, Ithaca, v. 168, n. 1, p. 3-5, 2004.

ECKERSALL, P. D. Proteins, Proteomics and the Dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**, 6th ed. Burlington: Academic Press, 2008. p. 117-155.

ECKERSALL, P. D. ; BELL, R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, London, v.185, p. 23-27, 2010.

EVANS, T. W. Review article: albumin as a drug: biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 16, n. 8, p. 6-11, 2002.

FUHRMAN, M. P.; CHARNEY, P.; MUELLER, C. M. Hepatic proteins and nutrition assessment. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 104, n. 8, p. 1258-1264, 2004.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**. v. 340, p. 448–454, 1999.

GOMES, E. G. A.*et al.* Correlation between the immunohistochemical expressions of MP-1, MMP-7 and VEGF and prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 24, n.4, p. 303-310, 2009.

HAGMAN R. Serum a-1-acid glycoprotein concentrations in 26 dogs with pyometra. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v. 40, n.1, p. 52-59. 2011.

HIRATSUKA, S. *et al.* MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. **Cancer Cell**, Cambridge, v. 2, p. 289-300, 2002.

- JAIN, N. C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea ; Febiger, 1993. p. 417.
- JAIN, S.; GAUTAM, V.; NASEEM, S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, New Delhi, v. 3, p.118-127, 2011.
- JANEWAY, C. A.*et al.* **Immunobiology**. 5th ed. New York, NY: Garland Publishing. v. 5, p. 732, 2001.
- KANEKO, J. J. Serum proteins and dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th ed. San Diego: Academic Press, 1997. p.117-138.
- KOGIKA, M. *Met al.* Determinação sérica de haptoglobina, ceruloplasmina e glicoproteína ácida em cães com gastroenterite hemorrágica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p. 513-517, 2003.
- LASSEN, E. D. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, cap. 26, p 376-387.
- LEVY, A. P. *et al.* Haptoglobin: basic and clinical aspects. **Antioxid Redox Signal**, Larchmont, v. 12, p. 293–304, 2010.
- LUCAS, S. R. *Ret al.*. Ceruloplasmin concentration in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 477-482, 2010.
- MARTINEZ, S. F.*et al.* Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinária. **Anales Veterinaria Murcia**, Murcia, v. 17, p. 97-114, 2001.
- McGROTTY, Y. L.*et al.* Haptoglobin concentrations in dogs undergoing trilostane treatment for hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v. 34, n. 3, p. 255-258, 2005.
- MITCHELL, K. D.*et al.* Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 585–591, 2009.
- NAOUM, P. C.*et al.* **Eletroforese – técnicas e diagnósticos**. 2. ed. São Paulo: Santos (ed.), 1999. p. 1-38.
- PEREIRA, P. C. M. ; BURINI, R. C. Reação metabólica à infecção no hospedeiro. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina**. São Paulo, v. 47, p.111-115, 1992.
- PETERSEN, H. H.; NIELSEN, J. P.; HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**, Les Ulis, v. 35, p. 163-187, 2004.
- PIRES. L. S. A.*et al.* Parâmetros utilizados na avaliação do metabolismo do ferro em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 2, p. 272-277, 2011.

PRINSEN, B. H. C. M.; de SAIN-van der VELDEN, M. Albumin turnover: experimental approach and its application in health and renal disease. **Clinica Chimica Acta**. Amsterdam, v. 347, p. 1-14, 2004.

RODRIGUES, F. R. Proteínas de fase aguda em cães. Seminários apresentado junto à disciplina de Seminários Aplicados. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Escola de Veterinária e Zootecnia. Universidade Federal de Goiás. Nível Mestrado. Goiânia, 2011.

YOO, J. Y.; DESIDERIO, S. Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute phase response. **Proceeding of the National Academy of Science of the USA**. v. 100, p. 1157–1162, 2003.

YUKI, M.; ITOH, H.; TAKASE, K. Serum α 1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 39, p. 65-71, 2010.