

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Avaliação dos Parâmetros Clínicos e da Concentração Sérica da Proteína C
Reativa em Cadelas com Piometra

Arthur Vagner Carmo de Moura

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Avaliação dos Parâmetros Clínicos e da Concentração Sérica da Proteína C
Reativa em Cadelas com Piometra

Arthur Vagner Carmo de Moura
Graduando

Prof. Dr. Adriano Fernandes Ferreira
Orientador

Patos
Junho de 2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

M929a Moura, Arthur Vagner Carmo de
 Avaliação dos parâmetros clínicos e da concentração sérica da proteína
 C reativa em cadelas com piometra / Arthur Vagner Carmo de Moura. –
 Patos, 2014.
 37f. : il., color.

 Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade
 Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2014.

 "Orientação: Prof. Dr. Adriano Fernandes Ferreira"

 Referências.

 1. Patologia Clínica. 2. Caninos. I. Título.

CDU 616:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Arthur Vagner Carmo de Moura
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADO EM/...../.....

MÉDIA: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Adriano Fernandes Ferreira
Orientador

Nota

Profa. Dra. Rosângela Maria Nunes da Silva
Examinador I

Nota

Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz
Examinador II

Nota

Aos meus pais, Elias Francisco de Moura e Tereza Telma Carmo de Moura, sem eles nada
seria possível;

A minha família, que sempre me apoiou nos momentos mais difíceis;

Aos animais, seres incríveis que me encantam a cada dia e que me faz amar mais essa
profissão;

E a todos que direta ou, indiretamente fizeram parte da minha formação;

Dedico

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais, Elias Francisco de Moura e Tereza Telma Carmo de Moura, por todo sacrifício, amor, carinho e apoio que me deram ao longo dos anos.

A minha mãe, a mulher da minha vida, que sempre me guiou e que fez o homem que sou hoje.

Ao meu pai, por toda luta e garra para sustentar a família e que apesar das dificuldades nunca desistiu e sempre seguiu em frente.

Agradeço a minha madrinha, “mainha” Suêrda, minha segunda mãe, que me reviveu e me deu um nome.

As minhas tias e tios, principalmente Nélia e Irma, pelos momentos de descontração, pelo apoio, carinho e amor.

As minhas avós, Luzinete e Iêda, que me ensinaram e me passaram sabedoria.

A Fernando Bonifácio, homem que deixou uma grande alegria em nossos corações, mas infelizmente também deixou grandes saudades.

Ao meu padrinho Yuri, pelo qual sempre tive muito respeito e admiração.

As minhas primas, Lara, Juliana, Júlia, Edja, Hayane, Dalianne e Patrícia, por todos os momentos que passamos juntos, por nossa união e pelo apoio nas horas mais difíceis.

Aos meus amigos, Michael, Marcos, Ivo e George, por uma amizade sincera e por estarem presentes nos melhores e piores momentos e que nunca me abandonaram apesar da distância.

A Melissa Yukari Yoshikawa, pelos momentos de dedicação, e por toda ajuda neste trabalho.

Aos animais, Saymon, Lilica, Akira, Kiwi, Mel, Meg, Shitara, Pôdinha, todos que tratei e todos que estão sem um lar e vivem nas ruas, por toda dedicação companheirismo que me conquista e fez me tornar Médico Veterinário, para que possa cuidar e tratar de forma adequada e fazer o possível para garantir uma boa qualidade de vida para eles.

A Universidade Federal de Campina grande, por ser a base para a minha formação profissional.

A todos os colegas de turma e da faculdade, por todos os momentos vividos e pelas dificuldades que passamos para chegar até aqui.

Aos amigos que fiz durante o curso, Múcio (Mucinho), Rodrigo (rabo cheio), Giulliane, Artur George (gordo), Laio, Ediane (sorvetão), Édipo (rato), Iriane (boa), Apâmela (maga), e Cainã, por toda ajuda, momentos e dificuldades que passamos e que nunca me esquecerei.

Aos Médicos Veterinários, Dr. Tarcisio, Dr. Nonato, Dr. Arnaldo, Dr. Nailson, Dra. Alane, que me ensinaram e me guiaram durante essa jornada.

Aos residentes do CMPA, Sávio, Raquel, Aline, Magda, Camila, por toda ajuda e assistência nos momentos que precisei.

Aos Residentes e funcionários da Patologia Clínica, especialmente para Eduardo, que me ajudaram no desenvolvimento deste e de outros projetos.

Ao professor Dr. Adriano Fernando Ferreira, profissional que admiro, por seu empenho e dedicação com a instituição e com os alunos.

A Lylian Karla Gomes de Medeios, pela grande ajuda para o desenvolvimento deste projeto.

E a todas as pessoas que participaram dessa jornada e que me ajudaram a chegar onde estou.

Meu eterno agradecimento!

SUMÁRIO

| | Pág. |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 14 |
| 2.1 Piometra..... | 14 |
| 2.2 Proteínas de fase aguda (PFA)..... | 18 |
| 2.3 Proteína C Reativa (PCR)..... | 20 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 25 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 26 |
| 4.1 Aspectos epidemiológicos | 26 |
| 4.2 Parâmetros fisiológicos..... | 26 |
| 4.3 Sinais clínicos..... | 28 |
| 4.4 Avaliação da Proteína C Reativa (PCR)..... | 29 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 31 |
| REFERÊNCIAS | 32 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|------|
| Figura 1 A: Útero de cadela hígida. B: Útero de cadela com piometra..... | 14 |
| Figura 2 Corrimento vaginal mucopurulenta em cadela atendida no Hospital Veterinário/UFCG..... | 16 |
| Figura 3 Corrimento vaginal sanguinolento em cadela..... | 16 |
| Figura 4 Imagem de ultra-sonografia uterina de cadela com piometra..... | 17 |
| Figura 5 Realização de Ovariosalpingoesterectomia (OSH) em cadela com piometra..... | 18 |
| Figura 6 Representação estrutural da Proteína C Reativa..... | 21 |
| Figura 7 Modelo da interação entre a PCR e a fração C1q do complemento..... | 23 |
| Figura 8 Ativação do sistema do complemento pela via clássica pela Proteína C Reativa..... | 24 |

LISTA DE QUADROS

| | Pág. |
|---|------|
| Quadro1: Parâmetros fisiológicos de cadelas com piometra atendidos no HV/UFCG no período de março de 2013 a março de 2014..... | 27 |
| Quadro2: Valores da concentração sérica da Proteína C Reativa nos diferentes grupos..... | 29 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | Pág. |
|--|------|
| Gráfico 1: Porcentagem dos sinais clínicos apresentados nos casos com piometra..... | 28 |

RESUMO

MOURA, ARTHUR VAGNER CARMO. Avaliação dos Parâmetros Clínicos e da Concentração Sérica da Proteína C Reativa em Cadelas com Piometra. Patos, UFCG. 2014.37p. (Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária)

A piometra é uma doença de grande importância nas clínicas médica e cirúrgica de pequenos animais, caracterizando-se por um processo inflamatório intra-uterino com acúmulo de secreção purulenta. Em resposta ao processo inflamatório, o organismo responde tanto através da defesa celular pelo aumento de células como os polimorfonucleares, mas, também pela elevação dos níveis séricos de algumas proteínas, dentre elas, a Proteína C Reativa. Com o objetivo de avaliar a concentração da Proteína C Reativa em cadelas acometidas de piometra, foram coletadas amostras sanguíneas de 17 animais adultos, sendo o resultado médio comparado com valores descritos na literatura para animais hígidos, paralelamente também foram avaliados os parâmetros fisiológicos dos animais estudados. Cinco mililitros de sangue da veia jugular foram coletados e processados para obtenção de soro, no qual a PCR foi quantificada através do método ultra-sensível turbidimétrico. Observou-se um aumento na concentração da Proteína C Reativa, bem como alterações nos parâmetros fisiológicos. Concluiu-se que tal proteína é de grande importância como auxílio no diagnóstico laboratorial do complexo hipersplasia endometrial cística-piometra.

Palavras-chave: Inflamação, Proteína C Reativa, Piometra.

ABSTRACT

MOURA, ARTHUR VAGNER CARMO. Evaluation of Clinical Parameters and Serum Concentration of C-Reactive Protein in Bitches with Pyometra. Patos, UFCG. 2014.37p. (Work of completion of Veterinary Medicine).

Pyometra is a disease of major importance in the medical and surgical clinics of small animals, characterized by an intrauterine inflammation with accumulation purulent discharge. In response the inflammatory process, the body responds both by the increase in cellular defense cells such as polymorphonuclear cells, but also by increased serum levels of some proteins, among them the C-reactive protein. Aiming to assess the concentration of C-reactive protein in dogs affected with pyometra, blood samples from 17 adult animals were collected, and the average result compared with values reported in the literature for healthy animals, also parallel the physiological parameters of the animals studied were evaluated . Five milliliters of blood were collected from the jugular vein and processed to obtain serum, which was quantified by PCR using the turbidimetric method ultrasensitive. There was an increase in the concentration of C-reactive protein, as well as changes in physiological parameters. It was concluded that this protein is of great importance as an aid in the laboratory diagnosis of cystic endometrial hipeslasia-pyometra complex.

Keywords: Inflammation, C-Reactive Protein, Pyometra.

1 INTRODUÇÃO

A piometra é uma afecção de grande importância na clínica médica e cirúrgica de animais de companhia, particularmente em cadelas, e caracteriza-se pelo acúmulo de conteúdo mucopurulento ou sanguinolento no interior do útero. Essa doença pode ocasionar graves efeitos deletérios, relacionados principalmente à insuficiente perfusão tecidual e à queda da pressão arterial, exigindo uma abordagem diagnóstica rápida e correta, pois eventualmente pode culminar em falência múltipla de órgãos podendo, inclusive, levar a óbito.

O organismo animal, frente a infecções microbianas, lesões teciduais, reações imunológicas e processos inflamatórios, desenvolve um conjunto de alterações denominado “Resposta de Fase Aguda” objetivando eliminar o agente infeccioso e/ou auxiliar no reparo tecidual. Este mecanismo induz a respostas localizadas e sistêmicas que envolvem mudanças nas funções metabólicas, endócrinas, neurológicas, imunológicas e alterações nos níveis de algumas proteínas plasmáticas.

Dentre as proteínas plasmáticas, aquelas consideradas “de fase aguda positiva” estão sendo bastante utilizadas no auxílio no diagnóstico de diversas doenças inflamatórias e infecciosas como a piometra. A Proteína C Reativa (PCR), bastante utilizada no diagnóstico laboratorial de infecções em humanos, é um bom exemplo dessas proteínas e vem sendo bastante empregada no diagnóstico veterinário.

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado e sua concentração eleva-se em situações de lesão tissular ocasionada pelos mais diversos fatores. Em cães, os níveis elevados dessa proteína geralmente estão correlacionados à presença e extensão da infecção, bem como valores sucessivamente decrescentes indicam boa resposta à terapêutica empregada.

Em cadelas, a mensuração da PCR tem sido utilizada com mais frequência, uma vez que possibilita ao clínico estabelecer um diagnóstico precoce e seguro em relação a outros testes laboratoriais utilizados na rotina da clínica de pequenos animais, influenciando o procedimento terapêutico e conseqüentemente o estabelecimento de prognósticos mais precisos.

Embora a determinação da PCR já venha sendo realizada há certo tempo na Medicina Humana, apenas recentemente ela vem sendo empregada na Medicina

Veterinária. Dessa forma, ainda são poucos os estudos em relação à utilidade da determinação da PCR no diagnóstico de doenças inflamatórias e infecciosas em animais.

Face à escassez de informações na literatura a respeito deste marcador, justifica-se o presente trabalho, uma vez que, se propõe a avaliar a importância da dosagem da Proteína C Reativa como ferramenta no diagnóstico diferencial laboratorial da piometra.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Piometra

O complexo hiperplasia endometrial cística (HEC) ou piometra é uma das afecções mais comuns na rotina clínica de pequenos animais, principalmente em fêmeas caninas. Embora possa se manifestar em qualquer idade, animais mais velhos têm maior incidência sendo esta próxima de 66% em fêmeas com idade acima de nove anos, considerando ainda que as nulíparas apresentam maior risco de desenvolvimento desta afecção em relação às primíparas e pluríparas (NISKANEM e THRUSFIELD, 1998).

Embora a piometra acometa e seja identificada em cadelas com menos de seis anos de idade, esta população tem menos probabilidade de desenvolver a HEC (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Piometra é um processo inflamatório do útero, caracterizado pelo acúmulo de secreção purulenta no lúmen uterino que provém de uma hiperplasia endometrial cística (HEC) associada a uma infecção bacteriana. É a mais comum das uteropatias e sua importância está ligada à frequência e à gravidade da doença (WEISS et al, 2007; TONIOLLO et al, 2000; JONES et al., 2007).

A Figura 1 apresenta uma comparação entre um útero sadio e um acometido com a infecção.

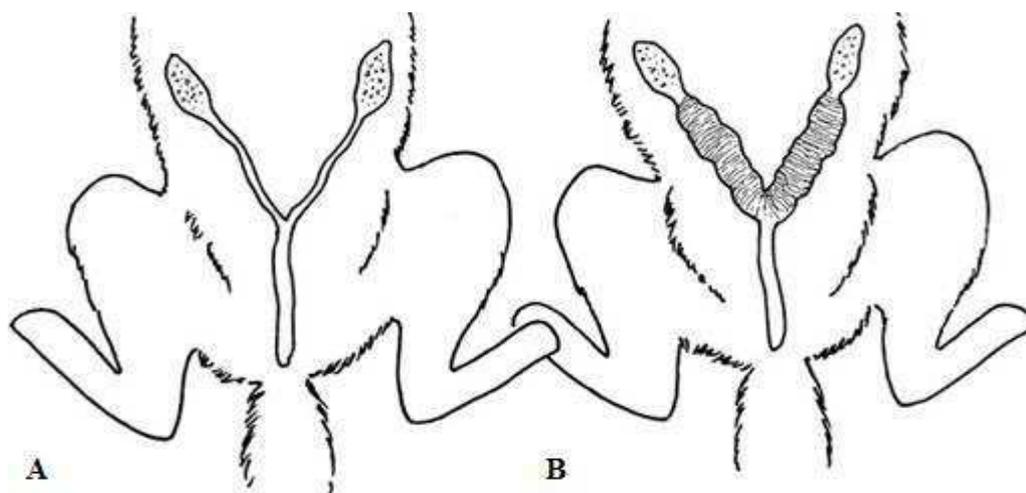


Figura 1- A: Útero de cadela hígida. B: Útero de cadela com piometra. Fonte: <http://portaldodog.com.br/cachorros/saude/piometra-em-cadelas-2/>.

A doença resulta de alterações induzidas hormonalmente no útero, que permitem que ocorram infecções secundárias (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Nelson e Couto (2006) afirmam que uma resposta á progesterona que seja exagerada, prolongada ou inadequada sob qualquer outro aspecto, resultará numa hiperplasia endometrial cística com acúmulo de líquido no interior das glândulas endometriais e lúmen uterino. Não se sabe por que algumas fêmeas formam esta resposta patológica e outras não. As concentrações séricas de progesterona não são diferentes, entre animais afetados e não afetados.

A progesterona mantém o crescimento endometrial e a secreção glandular e, ao mesmo tempo, suprime a atividade do miométrio, permitindo um acúmulo de secreções glandulares uterinas. Tais secreções proporcionam um excelente ambiente para crescimento bacteriano, o qual é aumentado ainda mais pela redução da resposta leucocitária dentro do útero (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

O estrógeno aumenta o número de receptores de progesterona no útero, o que explica o aumento de incidência de piometra em animais que recebem estrógenos exógenos durante o diestro para impedir gestação (NELSON e COUTO, 2006).

As bactérias de origem vaginal são capazes de colonizar o útero resultando em piometra, sendo a *Escherichia coli* o microrganismo mais comumente isolado. Entretanto, a infecção bacteriana não desencadeia a patogenia de hiperplasia endometrial cística-piometra (NELSON e COUTO, 2006).

Segundo Ettinger e Feldman (2004), a bactéria associada à piometra é a *Escherichiacoli*. Contudo, *estafilococos*, *estreptococos*, *Klebsiella*, *Pseudomona*, *Proteus*, *Hemophilus*, *Pasteurell*, *Serratiae* e outras bactérias foram isoladas do útero de cadelas acometidas com a doença. Todas foram identificadas no trato vaginal de cadelas saudáveis normais.

Segundo Smith (2006), a piometra pode ser de cérvix aberta ou fechada. Se a cérvix encontrar-se aberta há corrimento vaginal e os cornos uterinos não estarão muito dilatados. Nestes casos, as paredes do útero encontram-se espessadas, com hipertrofia e fibrose do miométrio. Por outro lado, se a cérvix estiver fechada, o útero estará distendido e as paredes uterinas poderão estar delgadas. Neste caso, o endométrio estará atrofiado e infiltrado com linfócitos e plasmócitos. De acordo com Ettinger e Feldman (2004), é mais provável que resulte em septicemia, que pode causar choque, hipotermia e colapso.

Os sinais clínicos da enfermidade incluem apatia, anorexia, polidipsia, poliúria, perda de peso, distensão abdominal, vômito e diarreia (TAYLOR, 2004). Ao exame físico, usualmente verifica-se desidratação, normotermia, hipotermia ou hipertermia, aumento uterino palpável ou não, secreção vaginal mucopurulenta ou sanguinolenta (Figuras 2 e 3). A ruptura uterina ou extravasamento do conteúdo causarão dor abdominal compatível com peritonite (FELDMAN, 2004).



Figura 2-Corrimento vaginal mucopurulenta em cadela atendida no Hospital Veterinário/UFCG. Fonte: Arquivo pessoal.



Figura 3-Corrimento vaginal sanguinolento em cadela.
Fonte:<http://www.center.vet.br/cirurgiapiometra.html>.

O diagnóstico da piometra é sugerido pela história clínica e pelos achados físicos. O aumento de volume pode ser palpável, no entanto, se preconiza sua comprovação por radiografia ou ultra-sonografia (Figura 4) (FOSSUN, 2001).



Figura 4 – Imagem de ultra-sonografia uterina de cadela com piometra. Fonte: Arquivo pessoal.

De acordo com Ettinger (1997), os efeitos sistêmicos da piometra podem ser refletidos em exames laboratoriais, onde a contagem de células brancas em cadelas com piometra é variável, geralmente com uma neutrofilia absoluta (usualmente acima de 25.000 células/mm³) e graus variáveis de imaturidade celular.

A infecção, se grave ou crônica, pode causar desvio para esquerda degenerativo com neutrófilos tóxicos. Como a piometra é uma doença inflamatória crônica, pode causar anemia normocítica normocrômica arregenerativa discreta apresentando volume globular de 28% a 35% (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Segundo Ettinger e Feldman (2004) ocorre hiperproteinemia (proteínas totais, de 7,5 a 10,0g/dL) e hiperglobulinemia comumente resultam de desidratação e/ou estimulação antigênica crônica do sistema imunológico. Ocasionalmente, as atividades séricas das enzimas hepáticas estão anormais em consequência de lesão causada por septicemia e/ou circulação hepática diminuída e hipóxia celular secundária à desidratação.

Na urinálise é observado isostenúria (densidade urinária de 1,008 a 1,015) ou hipostenúria (densidade urinária < 1,008). Pode-se suspeitar de infecções do trato urinário

caso sejam identificados piúria, hematúria, e/ou proteinúria. A proteinúria resultante gradualmente se resolve com a correção da piometra (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Segundo Ettinger e Feldman (2004) a deposição de complexos imunes nos glomérulos pode causar glomerulonefropatia membranoproliferativa mista reversível.

A escolha do tratamento depende principalmente da gravidade do quadro clínico do animal, da condição da cérvix (aberta ou fechada), do grau de distensão do útero e do interesse do proprietário no acasalamento deste animal. Entretanto, deve ser imediato e eficaz, pois a septicemia e endotoxemia podem estar presentes ou em desenvolvimento. Para a grande maioria dos casos, o tratamento indicado é a ovariosalpingohisterectomia (OSH) (Figura 5), e o tratamento conservativo só deve ser considerado para animais com interesse reprodutivo e sem quadro clínico grave. No caso de peritonite como consequência de uma piometra rompida, o sucesso do tratamento vai depender de seu diagnóstico precoce e a cirurgia de OSH é o único tratamento preconizado (GILBERT, 1992; JOHNSTON et al., 2001; FIENI, 2006).



Figura 5 – Realização de Ovariosalpingoesterectomia (OSH) em cadela com piometra.
Fonte: Arquivo pessoal.

2.2 Proteínas de fase aguda (PFA)

A inflamação é uma resposta orgânica a qualquer dano tecidual causado por agentes infecciosos (vírus, bactérias, parasitas, fungos), agressões físicas, químicas e imunológicas

(deposição de complexos antígenos-anticorpos). Ela é resultado da atividade da imunidade inata, caracterizada por sua rapidez e inespecificidade, não necessitando de contato prévio com o agente agressor e não se modificando após outros contatos (TIZARD, 1985).

As alterações sistêmicas da fase aguda, no decorrer do processo inflamatório, incluem febre, elevação no número de leucócitos circulantes, alterações dos níveis de cortisol sanguíneos e variações nas concentrações plasmáticas de um grupo de proteínas denominadas de proteínas de fase aguda (AZILIERO, D.; BASSAI, E.; PAIN, M. k. et al, 2013).

O termo “fase aguda” foi introduzido em 1941 para descrever soros em que a Proteína C Reativa estava presente. A resposta de fase aguda é considerada um processo dinâmico envolvendo alterações sistêmicas e metabólicas que fornecem um mecanismo de defesa precoce e inespecífico contra injúrias antes que a imunidade específica seja alcançada (PETERSEN, NIELSEN e HEEGAARDI, 2004).

A resposta de fase aguda que esse tipo de imunidade ocasiona resulta da ação de componentes como proteínas solúveis, sistema complemento, quimiocinas (especificamente citocinas) e células (macrófagos/monócitos e neutrófilos). Os macrófagos/monócitos liberam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6, a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que por sua vez estimulam a biossíntese de proteínas plasmáticas de fase aguda (PFA) pelos hepatócitos (PALTRINIERI, 2008).

Essas substâncias, especialmente a interleucina6 (IL-6), vão estimular os hepatócitos a produzir ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) e, conseqüentemente, codificar a produção, ocorrendo o aumento dos níveis séricos das proteínas de fase aguda. (BEZERRA, 2007)

Essas proteínas são classificadas segundo suas características regulatórias positivas ou negativas, quando consideradas as concentrações detectadas na corrente sanguínea do organismo (AZILIERO, BASSAI, PAIN,et al, 2013).

Na inflamação o fígado responde produzindo um grande número de PFAs. Ao mesmo tempo, a produção de uma série de outras proteínas é reduzida. Estas são conhecidas como PFAs "negativas". Nesta categoria se enquadram a albumina, a transferrina, a transtiretina, a transcortina e a proteína de ligação do retinol (JAIN et al., 2011).

As proteínas de fase aguda positiva (PFA) são uma classe de moléculas liberadas em condições fisiológicas assim como na presença de doenças inflamatórias (CONCANNON, 1997).

Apesar de existirem diferenças entre espécies, as proteínas de fase aguda positivas podem ser separadas em três grupos: aquelas que apresentam aumento de aproximadamente 50% em relação ao valor basal, como a ceruloplasmina, complementos C3 e C4; as que representam aumento entre três e quatro vezes, como a haptoglobulina (Hp), o fibrinogênio e α -globulina com atividade antiprotease; e aquelas com rápido aumento de aproximadamente 1000 vezes, especialmente a Proteína C Reativa e a proteína amiloide sérica A (FARIA, 2004).

Estas são produzidas em resposta a um processo inflamatório agudo, infecção ou lesões teciduais, e o aumento da concentração sérica das PFAs ocorre após algumas horas da lesão e decresce após 24 a 48 horas. Dentre as PFAs, destacam-se a Proteína C Reativa, soro amilóide A, soro amilóide P, haptoglobulina, ceruloplasmina e fibrinogênio (TIZARD, 2002).

A produção e resposta das proteínas de fase aguda (PFA) são específicas para cada espécie. Em cães e no homem é observada uma resposta forte da Proteína C Reativa frente a estímulos inflamatórios. Em gatos, não tem sido detectado aumentos significativos dessa proteína em situações semelhantes (VIEIRA, 2009).

2.3 Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é uma proteína não glicosilada composta por cinco subunidades idênticas. Pertence a família das pentraxinas que possui estrutura pentamérica, peso molecular aproximado de 126,5 kDa, composta de 223 aminoácidos simetricamente arranjadas (Figura 6) (DORNELLES, 2006).

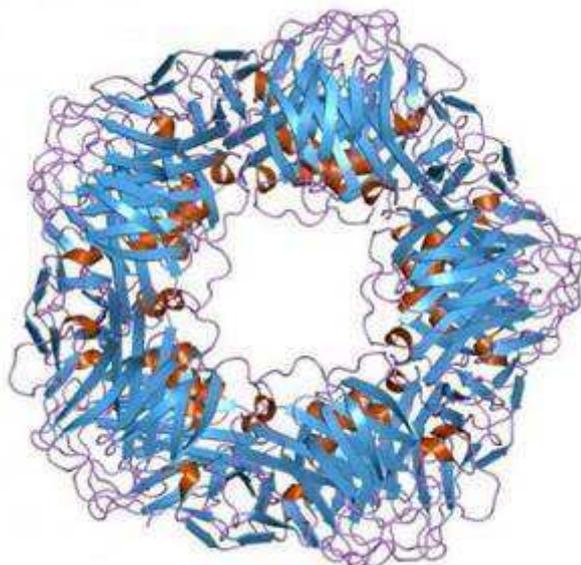


Figura 6 - Representação estrutural da Proteína C Reativa.
Fonte: http://www.reteimprese.it/sers_A82006B60990.

A PCR foi descoberta por Tillett e Francis em 1930 em um estudo sobre as reações sorológicas em pacientes com pneumonia pneumocócica. Os autores observaram um terceiro constituinte da estrutura da bactéria gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* (antes denominado *Pneumococcus pneumonia*), além dos outros dois conhecidos (um polissacarídeo complexo e uma nucleoproteína), ao qual denominaram Fração C, um carboidrato. A Fração C foi isolada e preparada em várias diluições, para então ser misturada ao soro de pacientes com pneumonia. Foi observada uma reação de precipitação no soro de pacientes agudamente doentes, o que não se observava mais em 1 ou 2 dias após a recuperação. Nos indivíduos que sucumbiram à infecção, a precipitação continuou ocorrendo até o momento do óbito. Em pessoas saudáveis não foi observada tal reação. Os autores se referiam à PCR como “Precipitinas para a fração somática C do *Pneumococcus*”, pois pensavam ser um anticorpo o responsável pela reação de precipitação (TILLET e FRANCIS, 1930).

A descoberta de que essa molécula era uma proteína ocorreu apenas 11 anos mais tarde, quando então passou a ser chamada de Proteína C Reativa. Ainda em 1941, a mesma equipe de pesquisadores descobriu que para ocorrer tal reação era necessária a presença de cálcio, conclusão obtida ao observarem que soro e plasma não apresentavam a mesma intensidade de precipitação ao entrarem em contato com a fração C. Também foram eles que introduziram o termo “fase aguda”, ao se referirem ao soro obtido de pacientes

agudamente doentes (ALBERNETH e AVERY, 1941; MACLEOD e AVERY, 1941a; MACLEOD e AVERY, 1941b).

Em 1966, Dillman e Coles utilizaram um teste humano de aglutinação em látex para detectar a PCR em cães, sendo isolada em 1972 por Riley e Zontine, que também desenvolveram um anticorpo anti-PCR para essa espécie (Caspier et al., 1984). Sua elevação ocorre em diversas circunstâncias como no trauma, artrite e poliartrite, obstrução intestinal, doença inflamatória intestinal, linfoma, pancreatite aguda, piometra, endotoxemia causada por *E. coli*, babesiose, bordeteliose, erlichiose, parvovirose, leishmaniose, leptospirose, tripanossomíase e enterite bacteriana (CERÓN et al., 2005; ECKERSALL e BELL 2010).

Entre as características que incluem a PCR como um bom indicador com diferentes aplicações no trato das doenças infecciosas está à diferenciação entre infecção viral e bacteriana. Nas infecções bacterianas, em 50% das vezes, o nível sérico da PCR é maior do que 100 mg/l. (BALDACCI, 2001). Além disso, ainda não foram descritos indivíduos com deficiência dessa proteína (BAUMANN, 1994).

Acredita-se que seja uma proteína essencial à vida por sua permanência ao longo da evolução das espécies e por não existirem relatos de deficiência de PCR em humanos (DIEHL, et al. 2000).

Esta proteína de fase aguda positiva é sintetizada pelos hepatócitos e liberada no sistema circulatório em resposta a estímulos pró-inflamatórios (WEIS et al, 2007), sobretudo da citosina IL-6, TNF – alfa e IL – 1 – beta liberadas pelos macrófagos. Entretanto outras células como células de Kupffer, queratinócitos, células da hipófise e células epiteliais de mucosa, são capazes de liberar PCR em resposta a estímulos externos ou internos (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004).

A estrutura pentamérica cíclica de PCR permite a sua ligação a diversas bactérias patogênicas ou antígenos intracelulares de células danificadas, reconhecendo moléculas estranhas ao organismo. Esta tem, assim, um papel importante na proteção contra processos infecciosos, eliminação de tecidos alterados, prevenção de reações de autoimunidade e regulação da resposta inflamatória (MOLD et al., 2002). Tem, também, a capacidade de ativar o sistema do complemento pela via clássica, interagir com receptores específicos em células fagocíticas e induzir a produção de citocinas anti-inflamatórias, estimular a fagocitose e ligar-se a receptores de imunoglobulinas IgG (FcγR) (BLACK, 2005).

A PCR tem a capacidade de se ligar a um elevado número de ligandos como a fosfolipina, a lecitina, a lisolecitina, a esfingomiélna, certos poli-anions como o ácido desoxirribonucleico, moléculas catiónicas (protamina, histona e heparina), lípidios (lipossomas, lipoproteínas e apolipoproteínas responsáveis pelo transporte de colesterol), entre outros, com os quais vai interagir e eliminar através da ativação do complemento (GILLET, 2002).

A ligação da proteína a um ligando ativa a via clássica do complemento através da interação com C1q (BLACK, 2005), desempenhando, assim, um papel importante na defesa do organismo (Figura 7). A PCR, ao interagir com os ligandos, tem a capacidade de fixar a fração C1q do complemento que, por sua vez, ativa a C3 convertase. Esta última transforma a fração C3 do complemento em C3a, que participa na desgranulação dos mastócitos e em C3b. O complexo C3b – ligando – PCR, formado na superfície da célula-alvo, é reconhecido pelos macrófagos ao nível do receptor membranário do C3b, sendo este fagocitado e opsonizado (Figura 8) (VERGOBBI, 1992).

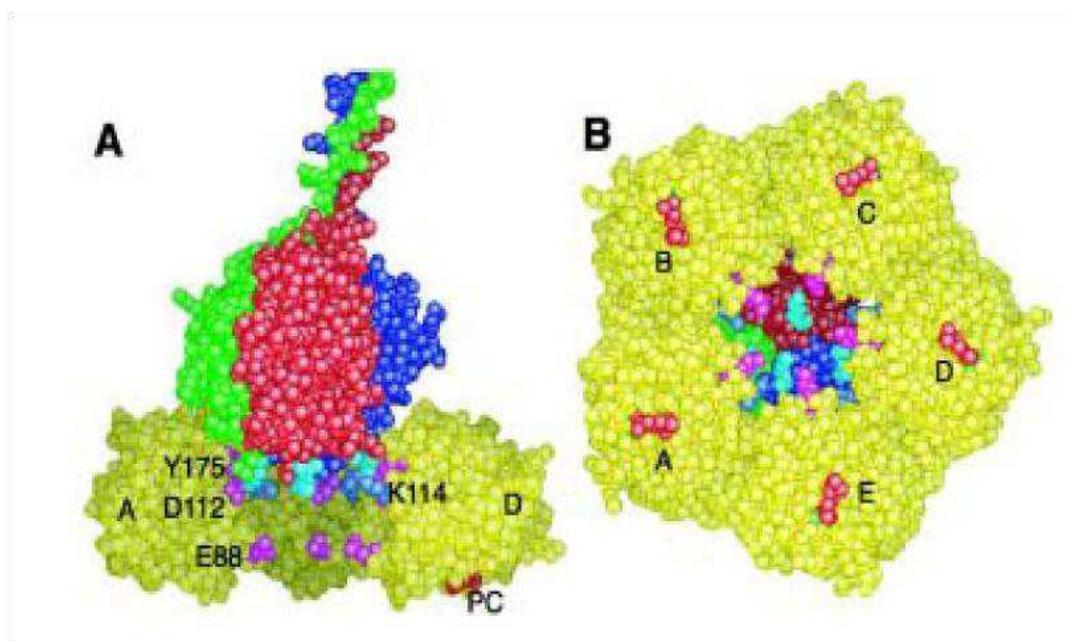


Figura 7 - Modelo da interação entre a PCR e a fração C1q do complemento. Fonte: Black (2005).

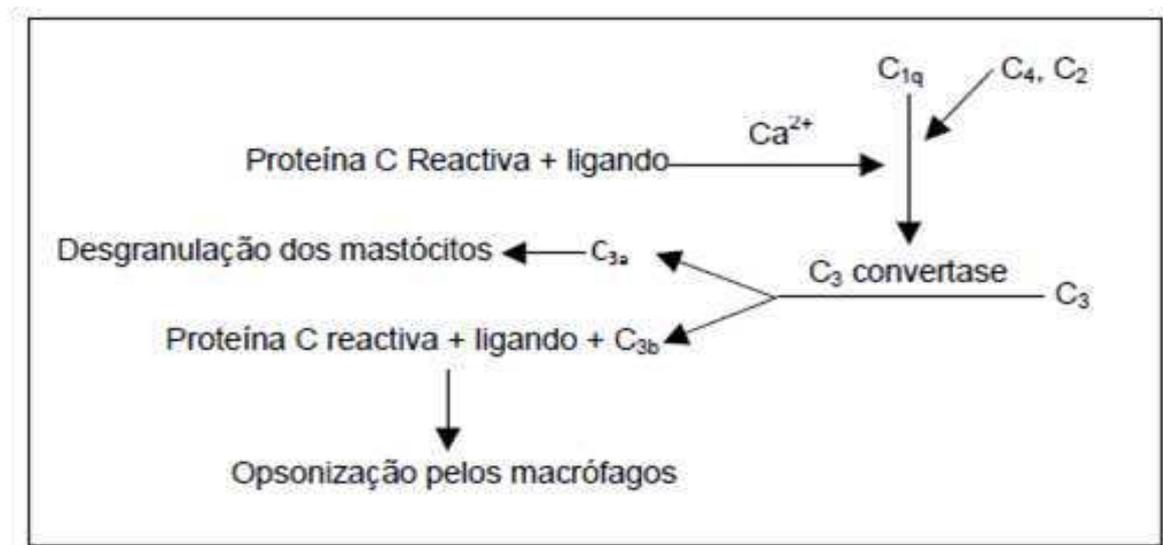


Figura 8 - Ativação do sistema do complemento pela via clássica pela Proteína C Reativa.
Fonte: Vergobbi, (1992).

A PCR participa no catabolismo e eliminação de detritos celulares ao nível do foco inflamatório. Quando ocorrem modificações tissulares, as células sofrem alterações que levam à liberação de certas moléculas, como a cromatina, a laminina e a fibronectina, que irão formar complexos com a Proteína C Reativa e que serão destruídas por ação do complemento e de nucleases (ARCHER, 2008). Ela também diminui a multiplicação bacteriana nas primeiras fases da infecção, pois ativa o complemento, limitando a patogenicidade e toxicidade (SURESH et al.,2007). Isto foi comprovado através da inoculação da proteína em animais infectados com *Streptococcus pneumoniae*, resultando em uma diminuição da bacteriemia.

Segundo Vigo (1985), a Proteína C Reativa irá se ligar ao fator de ativação plaquetário (PAF) e a membrana fosfolipídica, inibindo o ácido araquidônico, conseqüentemente, bloqueando os mediadores de inflamação, neste caso sendo a fosfolipase. A PCR ao se ligar a PAF também vai diminuir a permeabilidade vascular, e ativar as plaquetas, aumentando a ligação dos leucócitos às células endoteliais, realizando assim, a proteção dos vasos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas amostras de soro obtidas de 17 cadelas (*Canis familiaris*), procedentes do atendimento clínico no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos-PB, com faixa etária de seis meses a 11 anos de idade, de diferentes raças e pesos.

Ao serem atendidas, as cadelas eram submetidas à rigorosa anamnese, exames clínicos e laboratoriais, além de avaliação ultra-sonográfica. Comprovado o diagnóstico, os animais eram encaminhados para procedimento cirúrgico de ovariosalpingohisterectomia (OSH).

As amostras de sangue foram obtidas por meio da venopunção da jugular, onde foram coletados cinco mililitros de sangue, os quais foram depositados em tubos sem anticoagulante e levados ao Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos, para centrifugação a 3.000 rotações por minuto, durante 5 minutos, para obtenção do soro. Os soros foram acondicionados em frascos tipo *eppendof* e congelados a -18 °C até a execução do exame.

A Proteína C Reativa foi determinada pelo método turbidimétrico ultra-sensível através do uso de kit comercial e analisador bioquímico Cobas Integra® 400 Plus.

Os parâmetros clínicos (temperatura corporal, frequência cardíaca e frequência respiratória) foram analisadas de acordo com a técnica descrita por Feitosa (2008).

Os resultados obtidos foram comparados com aqueles descritos na literatura para animais saudáveis e foram analisados utilizando o teste Z para uma amostra, a fim de comparar as médias pelo programa BIOSTAT.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos

Ao analisar a incidência da doença por raças, faixa etária, natureza da doença (aberta ou fechada) e número de partições, pôde-se verificar que dos 17 animais atendidos, 64% eram sem raça definida (SRD), 12% Cocker Spaniel, 12% Poodle e 12% Pinscher. Dentre as raças, foi encontrada uma média de idade de 6,4 anos, variando de animais com a idade entre seis meses a 11 anos, resultado que está de acordo com os dados relatados por Borresen (1979) e Prestes (1991), que afirmam que os animais acometidos com piometra normalmente têm média de idade variando de três a sete anos.

Observou-se também que 14 fêmeas apresentaram piometra do tipo aberta (82%) enquanto que apenas três apresentaram piometra do tipo fechada (18%). Tal observação está de acordo com Ferreira e Lopes (2000) que demonstraram haver uma prevalência maior de piometra aberta quando comparada com a fechada.

Em relação à quantidade de partições, foi observado que 10 fêmeas eram pluríparas (63%), cinco primíparas (31%) e apenas uma nulípara (6%). Tais resultados divergem dos observados por Niskanen e Thrusfield (1998) que relataram uma maior incidência da doença em cadelas nulíparas, em relação às primíparas e pluríparas.

4.2 Parâmetros fisiológicos

Os resultados obtidos referentes aos parâmetros fisiológicos podem ser observados no Quadro 1. Quatro dos 17 animais (24%) não apresentaram qualquer alteração nos parâmetros fisiológicos, enquanto que 13 (76%) apresentaram pelo menos uma alteração em algum dos parâmetros avaliados.

| ANIMAIS | PARÂMETROS | | |
|--------------|------------|-------------|-------------|
| | TC °C | FC (bpm) | FR (mpm) |
| 1 | 38.5 | 130 | 25 |
| 2 | 37.9 | 86 | 48 |
| 3 | 37.9 | 116 | 30 |
| 4 | 38.3 | 100 | 32 |
| 5 | 39.6 | 112 | 72 |
| 6 | 38 | 96 | 32 |
| 7 | 40.1 | 110 | 90 |
| 8 | 38.2 | 102 | 60 |
| 9 | 39.1 | 120 | 110 |
| 10 | 38.3 | 128 | 40 |
| 11 | 39.4 | 140 | 40 |
| 12 | 38.2 | 80 | 45 |
| 13 | 38.8 | 92 | 46 |
| 14 | 39.8 | 80 | 48 |
| 15 | 38 | 140 | 40 |
| 16 | 39.5 | 150 | 50 |
| 17 | 39.9 | 120 | 30 |
| MÉDIA | 38 | 111,8823529 | 49,29411765 |
| ±DP | 0 | 21,45309521 | 22,6350522 |
| REF | 37,5-39,2* | 70-160** | 18-36* |

Quadro1: Parâmetros fisiológicos de cadelas com piometra atendidos no HV/UFCG no período de março de 2013 a março de 2014.

DP= Desvio padrão; REF.= Referência; TC= Temperatura corporal; FC= Frequência cardíaca; FR= Frequência respiratória; Bpm= Batimentos por minuto; Mpm= Movimentos por minuto; *Fonte: Feitosa (2008); **Fonte: Brown e Henik (2002).

Considerando-se a temperatura corporal normal variando de 37,5°C a 39,2 °C (valor de referência de 37,5°C a 39,2°C), observou-se que 11 (65%) dos animais mantiveram-se dentro da normalidade, enquanto que seis (35%) apresentaram hipertermia, segundo Petersenet al. (2004), essa elevação na temperatura ocorre provavelmente devido à resposta de fase aguda na defesa da infecção.

Em relação à frequência cardíaca, todos os animais avaliados apresentaram média dentro da normalidade (70 a 160 bpm). A média da frequência respiratória de todos os animais avaliados apresentou-se fora do padrão de normalidade descrita por Feitosa (2008). Taquipneia foi observada em 12 (71%) dos animais, o que segundo Franssonet al. (2007) pode ser justificada pelo estresse, agitação e manipulação dos animais no ambiente

estranho do Hospital, bem como um reflexo de situações de ansiedade, o que não necessariamente indique uma resposta inflamatória.

Tais parâmetros demonstraram que os animais podem ter evoluído para um quadro de sepse, uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica associada à infecção sanguínea, onde os sinais clínicos podem ser usualmente caracterizados pela presença de pelo menos duas das quatro condições seguintes: hipotermia ou hipertermia, taquicardia, taquipnéia, leucopenia ou leucocitose (NGUYEN, 2006).

4.3 Sinais clínicos

No exame clínico foi constatado que os animais apresentavam sinais de: secreção vaginal 12 (28%), dor 3(7%), febre 6 (14%), mucosas hipocoradas 2 (5%), mucosas congestas 4 (9%), secreção ocular 2 (5%), desidratação 3 (7%), taquipneia 2 (5%), secreção nasal 2 (5%), tosse 1 (2%), vômito 1 (2%), falta de apetite 3 (7%) e arritmia cardíaca 1 (2%), como descritos no gráfico 1.

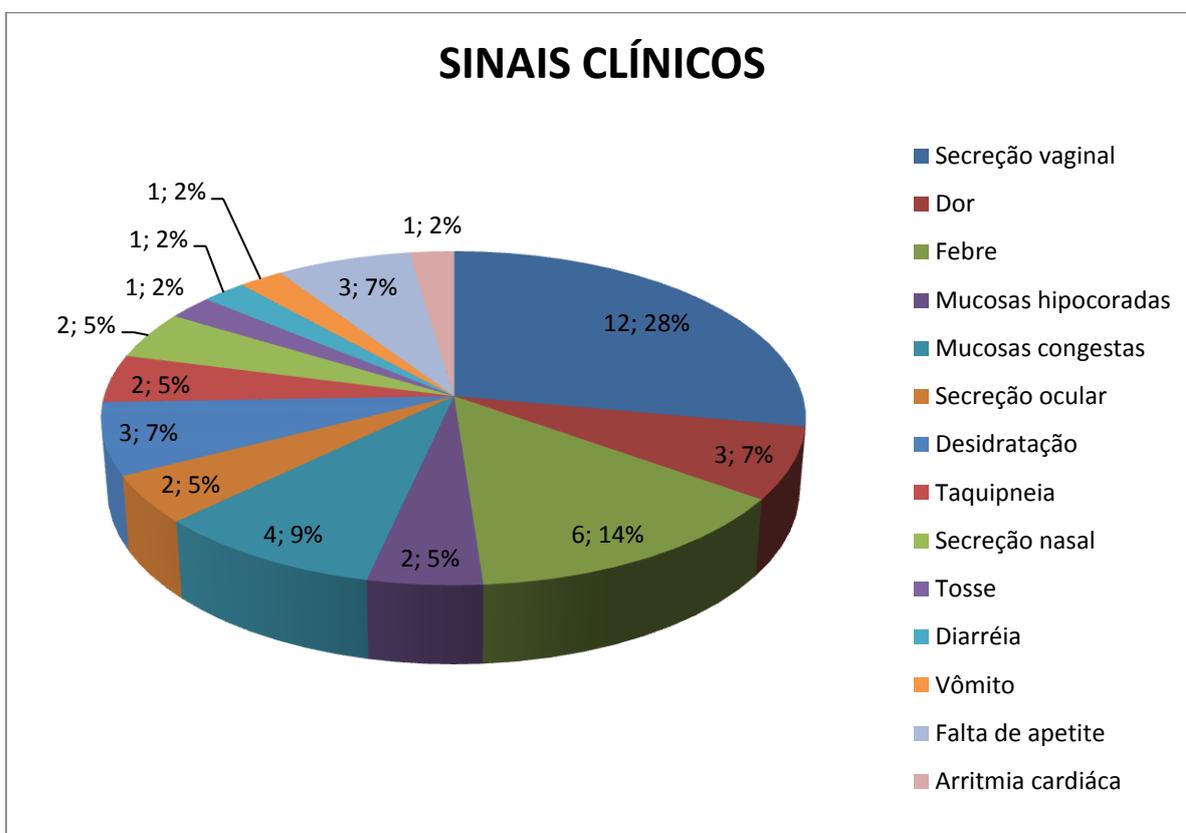


Gráfico 1: Porcentagem dos sinais clínicos apresentados nos casos com piometra.

Foi constatado que das dezessete fêmeas relatadas, nove (53%) fizeram do uso de contraceptivos e oito (47%) não tinham relato de uso de contraceptivos. Nelson e Colto (2006) relatam que a incidência de casos de piometra pode estar associada ao de anticoncepcionais.

4.4 Avaliação da Proteína C Reativa (PCR)

Os valores encontrados para a concentração sérica da Proteína C Reativa nos animais estudados, bem como a média geral e o desvio padrão, encontram-se demonstrados no Quadro 2.

| ANIMAL | PCR (mG/L) |
|-----------------|--------------------|
| 1 | 0,90 |
| 2 | 0,56 |
| 3 | 0,91 |
| 4 | 1,12 |
| 5 | 1,05 |
| 6 | 0,98 |
| 7 | 0,45 |
| 8 | 0,79 |
| 9 | 1,03 |
| 10 | 0,78 |
| 11 | 0,87 |
| 12 | 0,84 |
| 13 | 0,68 |
| 14 | 0,94 |
| 15 | 1,02 |
| 16 | 0,72 |
| 17 | 0,85 |
| MÉDIA±DP | 0,852±0,178 |

Quadro2: Valores da concentração sérica da Proteína C Reativa em cadelas acometidas com piometra.

DP: Desvio padrão;mG/L: miligrama por litro.

Foram utilizados os valores médios de 0,35 mG/L com desvio padrão de $\pm 0,41$ como referência para cadelas híginas, descritos por Battisti et al. (2013) para fins de comparação com os obtidos na presente pesquisa. Conforme demonstrado no Quadro 2, o valor médio da concentração sérica da Proteína C Reativa foi de 0,852 mG/L com desvio

padrão de $\pm 0,178$. Aplicando-se o teste estatístico a um nível de 99% de significância, verificou-se uma diferença significativa ($P < 0,0001$) entre os valores encontrados no presente estudo e aqueles descritos por Battisti et al., (2013).

No presente estudo ficou evidente que cadelas acometidas de piometra tiveram alterações marcantes dos níveis da Proteína C Reativa. O valor médio encontrado foi inferior ao encontrado por Squassoni (2011), que relatou médias de 6 a 12mg/L para animais acometidos com a doença. No entanto o autor utilizou kit comercial com sensibilidade para detectar concentrações de PCR de no mínimo 6,0 mg/L, metodologia diferente da utilizada no presente estudo.

Carvalho et al. (2008) relataram concentração média da Proteína C Reativa maior em animais com piometra, demonstrando valores próximos aos encontrados no presente estudo. A concentração sérica foi quase nove vezes maior quando comparados aos animais controle, fato que não ocorreu neste estudo, no qual a concentração da proteína foi de quase três vezes o valor referencial.

Eckersallet al (1991) relataram em seu trabalho que valores séricos da PCR em cães, baixos ou indetectáveis, são indicativos de ausência de processos patológicos.

Fransson et al. (2006) relataram concentração média da Proteína C Reativa de 26,4 a 378,9 mg/L em cadelas com piometra, os quais são valores muito superiores aos encontrados.

5 CONCLUSÃO

A quantificação da Proteína C Reativa é uma importante ferramenta que auxilia no diagnóstico de cadelas com piometra.

Animais acometidos de piometra apresentam modificações dos parâmetros fisiológicos como: temperatura retal, frequências respiratória e cardíaca.

REFERÊNCIAS

ABERNETY, T.J.; AVERY, O.T. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. **Journal of Experimental Medicine**. n.73, p.173-182, 1941.

ARCHER, C. C. **Relevância da Determinação de Proteína C Reactiva em Cirurgia – Estudo Preliminar no Cão**. Dissertação de Mestrado. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, 2008.

AZILIERO, D.; BASSAI, E.; PAIN, M. K. et al. **Determinação dos níveis séricos da proteína c-reativa (CRP) em cães com alterações dos parâmetros hematológicos**. Rio Grande do Sul: Universidade Federal de Santa Maria, v.14, n.2, p. 265-272, abr./jun. 2013.

BALDACCI, E. R. **O papel da Proteína C Reativa no tratamento das doenças infecciosas**. *Pediatria*, São Paulo, v.23, p.207, 2001.

BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The acute phase response. **Immunology Today**. P. 74-80, 1994.

BATTISTI, M. K. B.; SILVA, D. M.; REUSING, M. S. O. et al. Proteínas de fase aguda em cadelas com neoplasia mamária. **Ciência Rural**. V. 43, n. 5, p. 902-907, 2013.

BEZERRA, C. F. R. **Avaliação dos níveis de proteína c-reativa ultra-sensível em pacientes com periodontite crônica severa generalizada e sem periodontite**. Tese de mestrado apresentada a UFRN, p. 24-27, 2007.

BLACK S. G. **C-reactive protein: a study of its functional domains using transgenic mice**. Doctor of Philosophy Thesis. Cleveland: Department of Biochemistry, Case Western Reserve University, 2005.

BORRESEN, B. Pyometra in dog II- A pathophysiological investigation. Anamnestic, clinical and reproductive aspects, **Nord. Vet. Med.**, v. 31, p. 251-257, 1979.

BROWN, S. A.; HENIK, R. A. Hipertensão sistêmica. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 313-319.

CARVALHO, C. C. D.; RÊGO, E. W.; QUEQUE, M.; SOARES, P. C. **Avaliação da proteína C reativa, fibrinogênio e leucograma em cadelas com e sem piometra.** Medicina Veterinária, Recife, v. 2, n. 2, p. 1-8, 2008.

CASPI, D.; BALTZ, M.; SNEAL, F.; et al. Isolation and characterization of c-reactive protein from the dog. **Immunology**, V. 53, P. 307-313, 1984.

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

CONCANNON, P.W. A review for breeding management and artificial insemination with chilled or frozen semen. In: Proceedings of the Canine Male Reproduction Symposium Montreal, 1997, Quebec, Canada. **Proceedings...** Quebec: Society for Theriogenology. p.1-17, 1997.

DABROWSKI, R.; WLADYSLAW, W. W.; KOSTRO, K. Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with piometra. **Theriogenology**, v.67, p.321-327, 2007.

DIEHL, E.E.; HAINES, G.K.; RADOSEVICH, J.A.; et al. Immunohistochemical localization of modified C-reactive protein antigen in normal vascular tissue. **American Journal of Medical Science**. v.319, n.2, p.79-83, 2000.

DORNELLES, L. N. **Concentração sérica da lectina ligante de manose (mbl) em pacientes portadores de hanseníase.** 104f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

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.

ECKERSALL, P.D.; CONNER, J.G.; HARVIE, J. An immunoturbidimetric assay for canine C-reactive protein. **Veterinary Research Communication**, v.15, p.17-24, 1991.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária.** 5ed, v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 424-427, 2004

ETTINGUER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5ed, v. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1632-1634, 2004.

ETTINGER, J.S. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. São Paulo. Manole, p. 840, 1997.

FARIA J. D. **Caracterização citológica e bioquímica do sangue e do lavado peritoneal em cadelas com piometra**. 70f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. 754p.

FELDMAN, E.C. O Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/ Piometra e Infertilidade em Cadelas In: Ettinger, S.J.; Feldman, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.2 p.1632-1649, 2004.

FERREIRA, C. R.; LOPES, M. D. Complexo-hiperplasia cística endometrial/piometra em cadelas-revisão. **Clín. Veter.**, v. 27, p. 36-43, 2000.

FIENE, F. Patologia de losovarios y elutero .In: WANKE, M. M.; GOBELLO, C. **Reproducción en caninos y felinos domésticos**. Buenos Aires: Inter.- Médica, cap. 6, p. 75-95, 2006.

FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**, São Paulo; Roca, p. 1355, 2001.

FRANSSON, B. A.; LAGERSTEDT, A. S.; BERGSTROM, A. et al. C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.17, n.4, p. 373 – 381, 2006.

FRANSSON, B. A; BERGSTROM, A.; WARDROP, K. J.; HAGMAN, R. Assessment of three automated assays for C-reactive protein determination in dogs, **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 12, p. 1281-1286, 2007.

GILBERT, R. O. **Diagnosis and treatment of pyometra in bitches and queens**. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., v. 71, n. 6, p. 777-783, 1992.

GILLET, A. **La protein C-reactive chez le chien. Etude bibliographique et essai d'un kit utilisant une technique ELISA.** These pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Lyon: Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 2002.

<http://portaldodog.com.br/cachorros/saude/piometra-em-cadelas-2/>. Acessado em 16 de junho 2014, às 13:00 hs.

<http://www.center.vet.br/cirurgiapiometra.html>. Acessado em 20 de junho às 12:00 hs.

http://www.reteimpresa.it/sers_A82006B60990. Acessado em 20 de junho às 14:00 hs.

JAIN, S.; GAUTAM, V.; NASEEM, S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, v. 3, p.118-127, 2011.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P.N.S. **Canine and feline theriogenology.** 1. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 206-224, 2001.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING N. W. **Patologia Veterinária;** 6 ed. capítulo 25, p. 1186-1188, 2007.

MACLEOD, C.M.; AVERY, O.T. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. II. Isolation and properties of the reactive protein. **Journal of Experimental Medicine.**n.73, p.183-190, 1941a.

MACLEOD, C.M.; AVERY, O.T. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. III. Immunological properties of the C-reactive protein and its differentiation from normal blood proteins. **Journal of Experimental Medicine.**n.73, p.191-200, 1941b.

MOLD, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B. & Du Clos, T. W. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with FcγR. **The Journal of Immunology**, 169(12), 7019-7025, 2002.

MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis an overview. **The Veterinary Journal.** London, v.168, p.28-40, 2004.

NELSON, R.W. e COUTO C.G. Distúrbios da vagina e útero. In: **Fundamentos da medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 486-87, 2006.

NGUYEN, H. B.; RIVERS, E. P.; ABRAHAMIAN, F. M.; Severe sepsis and septic shock: Review of literature and emergency department management guidelines. **Annals of Emergency Medicine**, v. 48, n. 1, p. 28-54, 2006.

NISKANEM, M.; THRUSFIELD, M. V. **Association between age, parity, hormonal therapy and breed and pyometra in finnish dogs**. *Vet. Rec.*, v. 143, n. 18, p. 493- 498, 1998.

PALTRINIERI, S. The feline acute phase reaction. **The Veterinary Journal**.v.177, p.26-35, 2008.

PETERSEN, H. H.; NIELSEN, J. P.; HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**, v. 35, p. 163-187, 2004.

PRESTES, N. C.; LOPES, M. D.; BICUDO, S. D. et al. Piometra canina: aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos. **Semina**,v.12,p. 53-56, 1991.

SMITH F.O. **Canine pyometra**. *Theriogenology*. v. 66, p.610-2, 2006.

SQUASSONI, G. F.; MOTHEO, T. F.; FELICIANO, M. A. R.; et al. Concentração sérica de proteína c-reativa em cadelas híidas, gestantes ou com piometra. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**. v. 17, Garça-SP: Editora FAEF, 2011.

SURESH, M.; SINGH, S. K.; FERGUSON, D. A.; et al. Human C-reactive protein protects mice from *Streptococcus pneumoniae* infection without binding to pneumococcal C-polysaccharide. **The Journal of Immunology**, v.178, p.1158-1163, 2007.

TAYLOR, S.M. **Poliúria e Polidipsia**. In: Ettinger, S.J.; Feldman, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, p.88-92, 2004.

TILLET, W.; FRANCIS, T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. **Journal of Experimental Medicine**. n.52, p.561-571, 1930.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária: uma introdução**. 6 ed. São Paulo: Roca, p. 532, 2002.

TIZARD, I. R. Consequências fisiológicas e patológicas das respostas imunitárias. In _____. **Introdução à Imunologia Veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca. Cap.8, p.99-110, 1985.

TONIOLLO, et al. **Piômetra na espécie felina – Relato de um caso em Panthera onca Braz.** J. Vet. Res. Anim. Sci. v.37, n.2, 2000.

VIEIRA, M.C. **Eletroforetograma de proteínas séricas em cães linfomatosos, submetidos ao protocolo quimioterápico de Madison wisconsin**. Tese (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Campus de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal. 2009.

VERGOBBI J. P. C. **Contribution a l'étude de l'utilisation clinique de laproteinréactive chez lechien**. Thése pour le Doctorat Veterinaire. Alfort: École Nationale Veterinaire d'Alfort, 1992.

VIEIRA, M.C. **Eletroforetograma de proteínas séricas em cães linfomatosos, submetidos ao protocolo quimioterápico de Madison wisconsin**. Tese (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Campus de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal. 2009.

VIGO, C. Effect of C-reactive protein on platelet-activation factor – induced platelet aggregation and membrane stabilization. **The Journal of Biological Chemistry**, v.260, p. 3418-3422, 1985.

WEISS, L et al. O papel da Proteína C Reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes. **Revista da AMRIGS**, Porto alegre, v.51, p.128-131, 2007.