



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANDREI KELLITON FABRETTI

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL COMO
PREDITORES DO ESTADO NUTRICIONAL E
PROGNÓSTICO EM CÃES HOSPITALIZADOS**

Londrina
2017

ANDREI KELLITON FABRETTI

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL COMO
PREDITORES DO ESTADO NUTRICIONAL E
PROGNÓSTICO EM CÃES HOSPITALIZADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal da Universidade Estadual de
Londrina como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Mendes Pereira.

Londrina
2017

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

F123av Fabretti, Andrei Kelliton.

Avaliação clínica e laboratorial como preditores do estado nutricional e prognóstico em cães hospitalizados / Andrei Kelliton Fabretti. - Londrina, 2017.
168 f.: il.

Orientador: Patrícia Mendes Pereira.

Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2017.
Inclui bibliografia.

1. Cão - Doenças - Aspectos nutricionais. - Teses. 2. Doenças nutricionais em animais. - Teses. 3. Animais - Mortalidade. - Teses. 4. Bioquímica veterinária. - Teses. I. Pereira, Patrícia Mendes. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619:636.7

ANDREI KELLITON FABRETTI

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL COMO PREDITORES DO
ESTADO NUTRICIONAL E PROGNÓSTICO EM CÃES
HOSPITALIZADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal da Universidade Estadual de
Londrina como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Dra. Patrícia Mendes Pereira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Danielle Venturini
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Lucas Alécio Gomes
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Mara Regina Stipp Balarin
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Luciana Sayuri Takemura
Universidade Norte do Paraná - UNOPAR

Londrina, 31 de julho de 2017.

DEDICATÓRIA

À todos os alunos e estudiosos que buscam conhecimentos na área de nutrição clínica de animais. Difundi-los é minha maior motivação, objetivo e recompensa.

AGRADECIMENTOS

Nenhuma pesquisa é concluída sem um bom time de suporte, tenho, portanto, muitos a quem agradecer e homenagear. Início agradecendo a Deus, por ser a base da minha força e por zelar por mim, seja no âmbito profissional, pessoal ou familiar. Por trazer luz e resolução nos momentos obscuros. Sou imensamente grato pelos acontecimentos bons e pelo aprendizado trazido com as dificuldades.

À minha família, em especial meus pais Júlio Tadeu Fabretti e Susete Duarte, cujo suporte e incentivo aos estudos, em minha juventude, alicerçaram minhas conquistas.

À minha orientadora, professora Patrícia Mendes Pereira, pelos ensinamentos recebidos desde que eu era aluno de graduação, pela orientação profissional no meu curso de residência, mestrado e agora, finalmente, na conclusão desse doutorado. A senhora é um exemplo no qual me espelho, como médica-veterinária e docente. Obrigado por toda paciência, compreensão, aconselhamentos e estímulos nos momentos de dificuldades. Agradeço por me guiar, tanto na vida de estudante quanto profissional, além da amizade que tanto prezo.

Aos professores: Patrícia Mendes Pereira, Danielle Venturini, Lucas Alécio Gomes, Mara Regina Stipp Balarin, Luciana Sayuri Takemura, Marco Antônio Machado e Mariana Ferreira de Almeida, por terem aceitado fazer parte da minha banca de qualificação ou defesa desta tese. Agradeço a gentileza de reservarem um tempo para ler e contribuir com sugestões para a lapidação desse trabalho. Muito me honra suas presenças, neste momento marcante da minha formação profissional.

Às professoras Danielle Venturini e Karina Keller Marques da Costa Flaiban, por terem disponibilizados os Laboratório de Bioquímica Clínica do Hospital Universitário-UEL e Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), respectivamente, para as análises pertinentes a esta pesquisa. Agradeço profundamente a todos os docentes, funcionários, residentes e estagiários envolvidos nas dosagens requisitadas. Sem a dedicação de vocês, este estudo não seria possível.

Ao prof. Higo F. Amaral, pelo auxílio e orientação nas análises estatísticas, muito úteis na interpretação da grande quantidade de dados obtidos. Agradeço por ter me dedicado tanta atenção e paciência.

Em complementação, agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, em especial, à profa. Ana Paula F. R. L. Bracarense, coordenadora e Helenice Kieski, secretária do mesmo, pelo suporte, apoio, orientações (e paciência!), além da compreensão frente as dificuldades que surgem, naturalmente, nos anos de desenvolvimento de uma tese. Honestamente, me sinto feliz e privilegiado por ter cursado minhas especializações *stricto sensu* nesse programa. A dedicação de vocês em contribuir para o crescimento do curso transparece e inspira.

Ao Hospital Veterinário, Departamento de Clínicas Veterinárias (DCV) e Departamento de Medicina Veterinária Preventiva (DMVP) da Universidade Estadual de Londrina por autorizarem e apoiarem a pesquisa, em todas as suas etapas. Sou agradecido por toda ajuda recebida por outros docentes, residentes e estagiários. Agradeço a estes departamentos também por tudo o que aprendi. Em minha vida adulta, a UEL tem sido minha escola e segunda moradia, tenho, portanto, um grande sentimento de dívida por tudo que esta Universidade e seus docentes me ensinaram e proporcionaram, como aluno e profissional.

Em especial, para a realização desta pesquisa, foi imprescindível a ajuda da aluna Raquel Carolina Simões Siqueira. Poucas vezes notei tamanha dedicação a uma causa, você abraçou este projeto como se fosse seu e me auxiliou na coleta de dados e organização dos textos de tal forma, que sem você, a pesquisa não alcançaria os objetivos que alcançou. O mérito deste trabalho é tanto meu quanto seu, além de todos os que auxiliaram direta e indiretamente nessa jornada. Obrigado!

Agradeço, obviamente, aos animais, motivo pelo qual me tornei médico-veterinário. E agradeço, profundamente, aos meus alunos, atuais, passados e futuros. Ser um professor mais capacitado é o motivo pelo qual me aventurei em pós-graduações, é meu maior estímulo na vida acadêmica. Ensiná-los bem é meu objetivo e o que me traz satisfação pessoal.

Por último, mas muito importante, agradeço a minha saudosa Suely Nunes Esteves Beloni (*In Memoriam*), minha antiga professora, orientadora, amiga e protetora. O que aprendi com a senhora, sobre medicina veterinária, sobre ser docente e sobre a vida, carregarei comigo para sempre. Espero um dia poder fazer por meus alunos um pouco de todo o bem que fez por mim. Onde quer que esteja, espero que esteja feliz e rindo à beça com a profa. Eliane Cristina Palaoro Pereira. Que Deus cuide de suas almas e até um dia...

EPÍGRAFE

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
Não é senão uma gota de água no mar. Mas
o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.
(Madre Teresa de Calcuta)

FABRETTI, Andrei, Kelliton. **Avaliação clínica e laboratorial como preditores do estado nutricional e prognóstico em cães hospitalizados.** 168 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

RESUMO

A desnutrição é subdiagnosticada em medicina veterinária. Reconhecer precocemente o animal desnutrido permite uma assistência nutricional rápida e acelera a recuperação. Adicionalmente, a determinação do prognóstico embasa as decisões de conduta, por permitir prever a gravidade de doença, tempo de internamento (TI) e mortalidade. Este trabalho objetivou, utilizando cães de uma população hospitalar, descobrir e estudar a eficiência de marcadores do estado nutricional (EN) e prognóstico, de fácil acesso e baixo custo, práticos para uso na rotina profissional. Além disso, estabelece um intervalo de referência para a relação proteica C reativa (PCR)/albumina (R:PCR/ALB) nessa espécie. De conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo desta relação em cães. Para cumprir os objetivos, foram avaliados 246 cães da rotina do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, por exame clínico, avaliação hematológica e mensuração de diversos parâmetros bioquímicos. Foram calculadas as frequências, médias e desvios-padrões das variáveis, análises de correlação e análises comparativas (Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$). Os indicativos de desnutrição foram: baixos valores de transferrina (TF), capacidade total de ligação com ferro (CTLF), proteína total (PT) e ureia, anemia e elevações do índice de saturação da transferrina (IST). Em relação ao prognóstico, foram realizadas análises de correlação com as variáveis: gravidade de doença, TI e mortalidade. Os marcadores relevantes de gravidade de doença em cães foram: presença de desnutrição, incluindo histórico de hiporexia, anorexia, escore de condição corporal (ECC) ≤ 3 e escore de massa muscular (EMM) ≤ 2 ; baixos valores de transferrina (TF) e da capacidade total de ligação ao ferro (CTLF) e anemia; além de valores elevados de índice de saturação da transferrina (IST), lactato e da R:PCR/ALB. Nos animais sem doenças sistêmicas ou com doenças discretas a moderadas, os indicadores de elevado TI foram: baixos valores de TF, CTLF, albumina, PT, elevada R:PCR/ALB e hiporexia. Nos animais com doenças sistêmicas críticas, os indicadores de baixo TI foram: ocorrência de anorexia, índice de massa corporal (IMC) abaixo da média, baixos valores de TF, CTLF, anemia e baixa contagem de linfócitos. Os indicadores de mortalidade em cães doentes foram: alta gravidade de doença, hipoalbuminemia e elevada concentração de ureia. O intervalo de referência estipulado para a R:PCR/ALB em cães foi de 0,36-0,60, determinado pelo intervalo de confiança da média das reamostragens. Esta relação é melhor marcadora de gravidade de doença e TI em cães do que a PCR e albumina analisadas separadamente. Conclui-se que a constatação das alterações supracitadas, especialmente quando ocorrem simultaneamente, embasa a determinação do EM e prognóstico em cães de uma população hospitalar, de maneira objetiva, prática e acessível.

Palavras-chave: Bioquímica sérica. Gravidade de doença. Tempo de internamento. Mortalidade. Desnutrição.

FABRETTI, Andrei, Kelliton. **Clinical and laboratory evaluation as predictors of nutritional status and prognosis in hospitalized dogs.** 168 p. Thesis (Doctoral degree in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

ABSTRACT

Malnutrition is misdiagnosis in veterinary medicine. Early recognition of the malnourished animal allows rapid nutritional assistance and accelerates recovery. Additionally, the determination of the prognosis support the decisions to conduct, since it allows predicting the severity of illness, length of stay (LoS) and mortality. The objective of this work was to discover and study the efficiency of nutritional status (NS) and prognostic markers, which are easy to access and inexpensive, for use in the professional routine. In addition, it establishes a reference interval for the C reactive protein (CRP)/albumin ratio (R: CRP/ALB) in this species. To the authors' knowledge, this is the first study of this relationship in dogs. Material and Methods: 246 dogs from the Londrina State University Veterinary Teaching Hospital were evaluated by clinical examination, hematological evaluation and measurement of several serum biochemistry. The frequencies, means and standard deviations of the variables, correlation and comparative correlation analysis (Kruskal-Wallis in $\alpha = 5\%$) were calculated. Malnutrition indices were: low values of transferrin (TF), total iron binding capacity (TBIC), total protein (TP) and urea, anemia and transferrin saturation index (STI) elevations. Regarding the prognosis, correlation analysis were performed using the variables: disease severity, LoS and mortality. The relevant markers of disease severity in dogs were: presence of malnutrition, including history of hyporexia, anorexia, body condition score (BCS) ≤ 3 and muscle mass score (MMS ≤ 2); low transferrin (TF) values, total iron binding capacity (TBIC), and anemia; in addition to high levels of transferrin saturation index (STI), lactate and R:CRP/ALB. In the animals without systemic diseases or with mild to moderate systemic diseases, the high LoS indicators were: low TF, TBIC, albumin, PT and high CRP/albumin ratio. In the animals with critical systemic diseases, low LoS indicators were: anorexia, body mass index (BMI) below average, low values of TF, TBIC, anemia, hypochromia and lymphocytes count. The mortality indicators in sick dogs were: high disease severity, hypoalbuminemia and high urea concentration. The reference range stipulated for R:CRP/ALB in dogs was 0.36-0.58, determined by the confidence interval of the mean of the reamostragens. This ratio is a better marker of disease severity and LoS in dogs than the CRP and albumin analyzed separately. It is concluded that the finding of the aforementioned alterations, especially when they occur simultaneously, bases the determination of the NS and prognosis in dogs of a hospital population, in an objective, practical and accessible way.

Keywords: Serum biochemistry. Disease severity. Length of hospital stay. Mortality. Malnutrition.

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 2.1 – Estrutura molecular da transferrina.....	56
Figura 2.2 – Estrutura terciária do monômero da transtirretina	62
Figura 2.3 – Dímeros de transtirretina unidos por ligações de hidrogênio entre as fitas HH'	63
Figura 2.4 – Tetrâmero de transtirretina.....	63

ARTIGO C

Figura 1. Gráfico de caixa e Histograma da relação PCR/albumina no grupo controle, de 40 cães hígidos. Londrina, 2017	143
Figura 2. Gráfico de caixa e Histograma da relação PCR/albumina no grupo de 80 cães com doenças moderadas. Londrina, 2017.....	144
Figura 3. Gráfico de caixa e Histograma da relação PCR/albumina no grupo de 70 cães com doenças graves. Londrina, 2017	144

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 2.1 – Índice de Massa Corporal para cães de porte médio (entre 10-25 kg)..... 41

ARTIGO A

Tabela 1. Análise comparativa das ocorrências e frequências das variáveis relacionadas ao estado nutricional entre os grupos de cães sem doenças sistêmicas (G1), com doenças sistêmicas não incapacitantes (G2) e com doenças sistêmicas incapacitantes (G3). Londrina, 2017..... 111

Tabela 2. Análise comparativa das médias do Índice de Massa Corporal e variáveis hematológicas e bioquímicas séricas entre os grupos de cães sem doenças sistêmicas (G1), com doenças sistêmicas não incapacitantes (G2) e com doenças sistêmicas incapacitantes (G3). Londrina, 2017..... 112

Tabela 3. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre parâmetros do estado nutricional, variáveis hematológicas e bioquímicas séricas, no grupo de cães sem doenças sistêmicas (G1). Londrina, 2017..... 112

Tabela 4. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre parâmetros do estado nutricional, variáveis hematológicas e bioquímicas séricas no grupo de cães com doenças sistêmicas não incapacitantes (G2). Londrina, 2017 113

Tabela 5. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre parâmetros do estado nutricional, variáveis hematológicas e bioquímicas séricas no grupo de cães com doenças sistêmicas incapacitantes (G3). Londrina, 2017..... 113

ARTIGO B

Tabela 1. Análise comparativa das ocorrências e frequências das variáveis estudadas entre os grupos de cães com escore de doença 1 (G1), 2 ou 3 (G2) e 4 ou 5 (G3). Londrina, 2017..... 127

Tabela 2. Análise comparativa das médias (com desvio padrão) das variáveis entre os grupos de cães com escore de doença 1 (G1), 2 ou 3 (G2) e 4 ou 5 (G3). Londrina, 2017 128

Tabela 3. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros: tempo de internamento (TI) e taxa de mortalidade (óbito) com as variáveis do exame

físico nutricional e laboratoriais, no grupo de cães com escore de doença 1 (G1). Londrina, 2017	128
Tabela 4. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros: tempo de internamento (TI), taxa de mortalidade (óbito) e escore de doença (ED) com os dados de ingestão de alimentos, variáveis do exame físico nutricional e laboratoriais, no grupo de cães com escore de doença 2 ou 3 (G2). Londrina, 2017	129
Tabela 5. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros: tempo de internamento (TI), taxa de mortalidade (óbito) e escore de doença (ED) com os dados de ingestão de alimentos, variáveis do exame físico nutricional e laboratoriais no grupo de cães com escore de doença 4 ou 5 (G3). Londrina, 2017	129
 ARTIGO C	
Tabela 1. Análise descritiva do grupo controle, de 40 cães hígidos, em relação as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina. Londrina, 2017.	143
Tabela 2. Análise descritiva do grupo de cães com doenças sistêmicas moderadas (GDM) em relação as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina. Londrina, 2017.	143
Tabela 3. Análise descritiva do grupo de cães com doenças sistêmicas graves (GDG) em relação as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina. Londrina, 2017	144
Tabela 4. Análise comparativa das frequências de óbito e das médias (com desvio padrão) das variáveis tempo de internamento, albumina, proteína C reativa (PCR) e relação PCR/albumina entre o grupo controle com os grupos de cães doentes. Londrina, 2017	144
Tabela 5. Análise de correlações entre as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina com o tempo de internamento (TI) e taxa de mortalidade (óbito) nos grupos de cães doentes. Londrina, 2017.....	145

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 – Principais causas de carências nutricionais em animais de companhia	26
Quadro 2.2 – Diferenças entre as alterações fisiológicas que ocorrem em animais hígidos e enfermos em anorexia.....	33
Quadro 2.3 – Principais efeitos deletérios da desnutrição proteica em animais de companhia	35
Quadro 2.4 – Classificação do escore de condição corporal para cães e gatos.....	43
Quadro 2.5 – Classificação do escore de massa muscular para cães e gatos	46
Quadro 2.6 – Principais proteínas de fase aguda em cães.....	51
Quadro 2.7 – Principais causas de redução na concentração sérica de albumina.....	53
Quadro 2.8 – Principais fatores que influenciam a concentração sérica de transferrina	57
Quadro 2.9 – Principais fatores que influenciam na concentração sérica do ferro e na capacidade total de ligação com ferro (CTLF).....	61
Quadro 2.10 – Interpretação clínica sobre as concentrações séricas de transtirretina e proteína C reativa	65
Quadro 2.11 – Causas descritas de elevações da proteína C reativa (PCR) em cães.....	70
Quadro 2.12 – Causas frequentes de hiperlactatemia em cães.....	75
Quadro 2.13 – Características laboratoriais da redução do ferro orgânico em cães e humanos	82
Quadro 2.14 – Causas comuns de redução na concentração do ferro sérico em cães e humanos	83
Quadro 2.15 – Causas comuns de aumento na concentração do ferro sérico em cães	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Trifosfato de adenosina
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CLC	Contagem de linfócitos circulantes
CLLF	Capacidade latente de ligação com o ferro
CRPLA	<i>Capillary reversed passive latex agglutination</i>
CSTF	Concentração sérica da transferrina
CTLF	Capacidade total de ligação com o ferro
DCDM	Desnutrição clínica discreta a moderada
DCG	Desnutrição clínica grave
DFO	Deficiência de ferro orgânico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECC	Escore de condição corporal
ED	Escore de doença
EI	Estado inflamatório
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EMM	Escore de massa muscular
EM	Estado nutricional
FNT	Fator de necrose tumoral
GC	Grupo controle
GDM	Grupo doenças moderadas
GDG	Grupo doenças graves
HB	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HU	Hospital Universitário
HV	Hospital Veterinário
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IP	Índice Prognóstico
IST	Índice de saturação da transferrina
kD	Quilodalton
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
ND	Não desnutrido

NER	Necessidade energética de repouso
NS	Não significativo
PCR	Proteína C Reativa
PFA	Proteína de fase aguda
PLR	Proteína ligadora de retinol
PT	Proteínas totais
R:PCR/ALB	Relação proteína C reativa/albumina
AS	Sobrealimentado
TF	Transferrina
TI	Tempo de internamento
TNF	Fator de necrose tumoral
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TTR	Transtirretina
UEL	Universidade Estadual de Londrina
valor -p	Probabilidade de significância
VCM	Volume corpuscular médio
VG	Volume globular

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	19
1 INTRODUÇÃO	20
CAPÍTULO 2	24
2 REFERENCIAL TEÓRICO	25
2.1 DESNUTRIÇÃO E DOENÇAS	24
2.2 ETIOLOGIAS DA DESNUTRIÇÃO	25
2.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS E PATOGENIA DA DESNUTRIÇÃO	26
2.3.1 Desnutrição no Animal Hígido	26
2.3.2 Desnutrição no Indivíduo Doente	28
2.3.2.1 Enfermidades e inapetência	28
2.3.2.2 Alterações hormonais e adaptações metabólicas na desnutrição	30
2.3.2.3 Consequências gerais da desnutrição proteica	33
2.4 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	35
2.4.1 Exame Físico	38
2.4.1.1 Peso corporal	39
2.4.1.2 Índice de massa corporal (IMC)	40
2.4.1.3 Escore de condição corporal (ECC)	42
2.4.1.4 Escore de massa muscular (EMM)	45
2.4.1.5 Pele e pelagem	47
2.4.2 Avaliação Laboratorial	47
2.4.2.1 Eritrograma e leucograma	48
2.4.2.2 Colesterol Sérico	49
2.4.2.3 Proteínas séricas	49
2.4.2.3.1 <i>Albumina e proteína total (PT)</i> 51	
2.4.2.3.2 <i>Transferrina (TF)</i>	55
2.4.2.3.2.1 <i>capacidade total de ligação com o ferro (CTLF) e índice de saturação da transferrina (IST)</i>	60
2.4.2.3.3 <i>Transtirretina (TTR)</i>	62
2.4.2.4 Marcadores diretos de prognóstico	66
2.4.2.4.1 <i>Proteína C reativa (PCR)</i>	66
2.4.2.4.2 <i>Lactato</i>	72

2.4.2.4.3	<i>Ferro</i>	76
2.4.2.5	Outras alterações bioquímicas associadas a desnutrição.....	83
2.5	CONCLUSÃO DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	83
	REFERÊNCIAS	84
	CAPÍTULO 3	105
3	OBJETIVOS	106
3.1	OBJETIVO GERAL	106
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	106
	CAPÍTULO 4	107
4	ARTIGO A	108
	CAPÍTULO 5	122
5	ARTIGO B	123
	CAPÍTULO 6	139
6	ARTIGO C	140
	CAPÍTULO 7	151
7	CONCLUSÃO	152
	APÊNDICE	154
	APÊNDICE A – Ficha de Avaliação Nutricional	155
	ANEXOS	156
	ANEXO A – Escore de desidratação clínica	157
	ANEXO B – Escore de doença	158
	ANEXO C – Instruções para autores da revista Pesquisa Veterinária Brasileira.....	159
	ANEXO D – Instruções para autores da revista “Research in Veterinary Medicine”	162

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

“Não reclame dos hospitais lotados, pois 70% disso são doenças causadas pela sua má alimentação! Não reclame, oriente-se e ajude!”

(Heron Estevam)

1 INTRODUÇÃO

Os nutrientes são fundamentais para o desenvolvimento e crescimento adequado de um animal, além da manutenção da saúde. Por meio de reações bioquímicas intracelulares, fornecem energia que sustenta o metabolismo e a manutenção dos tecidos orgânicos, além de sustentar a reprodução e o exercício físico (CASE et al., 2011). São também componentes estruturais das células e das biomoléculas (CASE, 2011). Ou seja, os organismos são constituídos por um conjunto equilibrado e organizado de nutrientes.

Uma alimentação completa e nutricionalmente balanceada é favorável a longevidade, qualidade de vida e saúde. Sendo assim, formulações dietéticas específicas fazem parte da estratégia terapêutica ou de prevenção de várias doenças, como cardiopatias, *diabetes mellitus*, nefropatias, entre outras (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2011).

Por outro lado, dietas nutricionalmente desequilibradas predisõem a desnutrição, enfermidades e piora prognóstica (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2011; FABRETTI et al., 2014; BAZZI et al., 2016). É denominado desnutrição a condição em que os nutrientes ofertados pela digestão e absorção da dieta são insuficientes para suprir a necessidade orgânica de nutrientes e energia (SHIMIZU & RABELO, 2005; MEIJERS, 2010; LIMA et al., 2012). Normalmente, envolve carência de múltiplos nutrientes e sua gravidade varia de acordo com a intensidade e a duração do déficit nutricional (VANNUCCHI et al., 1996).

Esta condição provoca disfunções sistêmicas, como imunodepressão e comprometimento da capacidade de cicatrização (BRUNETTO et al., 2007b; LIMA et al., 2012). Em longo prazo, causa perda de peso, piora no aspecto do pele e pelagem e diversas alterações bioquímicas (JEEJEEBHOY, 2000; BRUNETTO et al., 2007b; MEIJERS et al., 2010; LIMA et al., 2012; ONG et al., 2012; NAKAJIMA et al., 2014).

Na medicina veterinária e humana, cerca de 50% dos pacientes internados estão desnutridos, assim como muitos dos pacientes ambulatoriais (VANNUCCHI et al., 1996; BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; SKIPPER et al., 2012; FABRETTI, 2013; FABRETTI et al., 2015; BAZZI et al., 2016; MCCLAVE et al., 2016). Fabretti e colaboradores (2015) observaram uma taxa de desnutrição próxima de 60% em cães internados, sendo sua gravidade fortemente associada à gravidade da doença de base.

Além disso, o estado nutricional (EN) tende a piorar durante a hospitalização, sendo que os pacientes desnutridos são mais acometidos por infecções hospitalares, doenças

1 graves, complicações clínicas e piores resultados pós-cirúrgicos, sendo maior a taxa de
2 mortalidade nesses animais. Por outro lado, os sobreviventes costumam necessitar de maiores
3 períodos de hospitalizações para se recuperarem, o que gera elevação dos custos com despesas
4 médicas (MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008; LIU et al., 2012; ONG et al., 2012; DE LUIS et
5 al., 2013; CORBEE et al., 2014; FABRETTI et al., 2014; BAZZI et al., 2016).

6 Em relação a nutrição clínica, apesar das evidências dos efeitos deletérios da
7 desnutrição no organismo, grande parte dos médicos veterinários (e também outros
8 profissionais de saúde) falham na avaliação e no acompanhamento do EN de seus pacientes.
9 Adicionalmente, o fornecimento de alimentos e o uso de exames complementares para avaliar
10 o EN é, muitas vezes, inadequado durante a hospitalização (MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008;
11 CHANDLER & GUNN-MOORE, 2004; NAKAJIMA, 2014; FABRETTI et al., 2015).

12 Com o objetivo de sanar essas deficiências, a Associação Mundial de
13 Veterinários de Pequenos Animais (*World Small Animal Veterinary Association – WSAVA*)
14 lançou em 2011, um manual instruindo e padronizando a avaliação do EN em animais de
15 companhia, classificando-o como 5º parâmetro vital, que deve ser praticado em todo exame
16 físico do animal (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2011).

17 A medicina humana dispõe de um arcabouço de métodos de avaliação do EN
18 mais diversificado e confiável do que a medicina veterinária, com vários protocolos de exames
19 clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de desnutrição (VANNUCCHI et al, 1996; ARAÚJO
20 & CAMPOS, 2008; SKIPPER et al. 2012, CARNEIRO 2013, PATEL et al. 2014). O que é
21 empregado rotineiramente na medicina de pequenos animais é apenas a anamnese, o escore de
22 condição corporal, mensuração do peso e albumina, sendo estes métodos subjetivos ou
23 insensíveis (MICHAEL et al., 2004; GAGNE & WAKSHLAG, 2015; EIRMAN, 2016).

24 Com o intuito de tornar a avaliação do EN mais confiável, a medicina tem
25 dado foco, ultimamente, a estudos com proteínas séricas de meia-vida curta (como a transferrina
26 e transtirretina), pois, elas demonstram de maneira mais rápida as mudanças no EN dos
27 pacientes (ONG et al. 2012; CARNEIRO, 2013; NAKAJIMA, 2014).

28 A transferrina (TF), uma proteína sérica transportadora de ferro, é marcadora
29 de desnutrição quando apresenta concentrações reduzidas. É a segunda mais mensurada em
30 medicina humana para classificação do EN (VANNUCCHI et al., 1996; EL-SAYED, 1998;
31 ACOSTA, 2005; ONG et al., 2012; SKIPPER et al., 2012; ABRAMOVITC et al., 2014). Até
32 o presente momento, há escassos trabalhos avaliando-a de forma objetiva em cães.

33 A transtirretina (TTR), também conhecida como pré-albumina, é uma
34 proteína sérica de meia-vida curta, transportadora de vitamina A (BECK & ROSENTHAL,

1 2002; INGENBLEEK & BERNSTEIN, 2015; TEMPEL et al., 2015; DELLIÈRE &
2 CYNOBER, 2017). É considerada, por muitos pesquisadores, como o melhor indicador de
3 desnutrição proteica e o teste laboratorial mais sensível, capaz de indicar mais precocemente o
4 EN e suas variações, além de evidenciar o prognóstico (BECK & ROSENTHAL, 2002;
5 LOGAN, 2003; CACCIALANZA et al., 2013; UNAL et al., 2013; LOURENCO et al., 2014;
6 CHENG et al., 2015; SUZUKI et al., 2015). Entretanto, sua mensuração ainda não é disponível
7 na maioria dos laboratórios de patologia clínica humana e, do conhecimento do autor, em
8 nenhum laboratório veterinário em nosso país.

9 Até a presente data, não há estudos avaliando, de maneira objetiva, seus
10 valores de normalidade e seu potencial clínico de utilização em cães. Em suma, há realmente
11 poucas pesquisas detalhadas avaliando marcadores do EN em animais, especialmente em
12 condições críticas (NAKAJIMA, 2014).

13 Como muitos marcadores do EN têm suas concentrações séricas diminuídas
14 na inflamação, torna-se fundamental mensurá-los juntamente a marcadores do estado
15 inflamatório (EI). Esta medida permite diferenciar reduções séricas dos marcadores nutricionais
16 que realmente decorrem da desnutrição, de reduções desencadeadas por processos
17 inflamatórios. A proteína C reativa (PCR) é a mais utilizada para esta finalidade (BARROSO
18 et al., 2006; RABELO et al., 2009; BALLY et al., 2016).

19 Há também crescente interesse da medicina (humana e veterinária) em
20 relação a marcadores acessíveis de prognóstico, que permitem antecipar as chances de
21 recuperação de um paciente. Para isso, é particularmente útil a mensuração da albumina, EN,
22 TTR, PCR e lactato (CORREA et al., 2002; KOLISKI et al., 2005; BARROSO et al., 2006;
23 RABELO; ARNOLD; ALSUA, 2009; DAVIS et al., 2012; FABRETTI et al., 2014; BALLY
24 et al., 2016).

25 Diante do exposto, este trabalho avaliará as associações de diversos exames
26 bioquímicos séricos (incluindo os indicadores do metabolismo do ferro) com o EN e
27 prognóstico da espécie canina e verificará se a TTR canina pode ser mensurada com *kits*
28 laboratoriais desenvolvidos para humanos. Com estes resultados, espera-se contribuir para que
29 o diagnóstico de desnutrição e a avaliação do prognóstico de cães sejam alcançados de maneira
30 mais objetiva. Também será verificado se existe associação do EN com o EI e deste com o
31 prognóstico, por meio da dosagem da PCR, entre outras proteínas de fase aguda.

32 A primeira parte do trabalho é uma revisão teórica que reúne informações
33 sobre a patogenia e causas da desnutrição. Descrevem-se vários métodos de avaliação do EN
34 em animais de companhia, antes encontradas fragmentadas em diversas publicações, em um

1 único texto, visando facilitar e acelerar o aprendizado. São descritos também alguns meios de
2 avaliação acessíveis do EI e prognóstico em cães, com foco nos métodos empregados na parte
3 prática desta pesquisa. A segunda parte é formada por artigos científicos, elaborados com os
4 dados gerados por este doutorado.

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

CAPÍTULO 2 – REFERENCIAL TEÓRICO

29

30

“Que seu remédio seja seu alimento, e que
seu alimento seja seu remédio”

31

32

(Hipócrates, 400 A.C.)

33

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DESNUTRIÇÃO E DOENÇAS

A desnutrição é a condição em que a oferta de nutrientes obtidos pela absorção enteral da dieta é insuficiente para suprir as necessidades metabólicas, tendo o organismo que recorrer ao catabolismo e consumo dos nutrientes endógenos. Normalmente, há deficiência simultânea de diversos nutrientes e sua gravidade depende da intensidade e duração do déficit de assimilação de nutrientes (VANNUCCHI, et al., 1996).

Existe grande correlação entre desnutrição e morbidade (VANNUCCHI et al., 1996; BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; SERÓN-ARBELOA et al., 2011; SKIPPER et al., 2012; FABRETTI et al. 2014; FABRETTI et al., 2015). As doenças predis põem à desnutrição, pois muitas vezes geram inapetência ou má assimilação dos nutrientes; e a desnutrição predis põe às doenças, por provocar imunodepressão e reduzir a capacidade de recuperação tecidual (PENNINGTON, 2001; FABRETTI, 2013).

O resultado é que o organismo desnutrido sofre uma série de complicações, como imunodepressão, comprometimento da capacidade de cicatrização (prejudicando, inclusive, resultados pós-cirúrgicos), má condição do pelame e pele, perda de peso (por redução da massa adiposa e/ou muscular), redução da fertilidade, da capacidade de lactação e alterações de diversas reações bioquímicas endógenas (JEEJEEBHOY, 2000; BRUNETTO et al., 2007b; MEIJERS et al., 2010; LIMA et al., 2012; ONG et al., 2012; NAKAJIMA et al., 2014). Incorporar a avaliação nutricional aos cuidados regulares com os pacientes se torna, portanto, crucial para a manutenção da saúde (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2011; FABRETTI, 2015).

É bastante descrito taxas de desnutrição de aproximadamente 50% em internamentos hospitalares, tanto em medicina humana quanto em medicina veterinária (VANNUCCHI et al., 1996; BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; SKIPPER et al., 2012; FABRETTI, 2013; FABRETTI et al., 2015; BAZZI et al., 2016; MCCLAVE et al., 2016). Fabretti e colaboradores (2015) observaram uma taxa de desnutrição clínica próximas de 60% em cães internados, sendo sua gravidade fortemente associada à gravidade da doença de base. Considerando a existência expressiva de desnutrição subclínica, o número real de indivíduos desnutridos é, conseqüentemente, maior.

2.2 ETIOLOGIAS DA DESNUTRIÇÃO

A desnutrição frequentemente tem origem multifatorial e envolve fatores que prejudicam a ingestão de alimentos ou a utilização dos nutrientes ingeridos (VANNUCCHI, et al., 1996). Descrito abaixo estão as principais etiologias de desnutrição na espécie canina:

- a) redução na ingestão de alimentos devido à hiporexia, anorexia ou privação de alimentos (WATSON, 1998; SHIMIZU & RABELO, 2005; SPEROTTO, SPINELLI, 2010; AGARWAL et al., 2013; FERNANDEZ et al., 2015; ZHENG et al., 2016);
- b) consumo crônico de dieta nutricionalmente desequilibrada, especialmente em casos de receita caseira (WATSON, 1998; SHIMIZU & RABELO, 2005; SPEROTTO & SPINELLI, 2010);
- c) baixo aproveitamento do alimento ingerido, como ocorre em doenças gastrointestinais, que cursam com má digestão ou absorção dos nutrientes (WATSON, 1998; SHIMIZU & RABELO, 2005; SPEROTTO, SPINELLI & 2010; AGARWAL et al., 2012; FERNANDEZ et al., 2015);
- d) consumo de alimentos armazenados sob condições inadequadas, situação em que os nutrientes (especialmente os lipídeos) podem ser oxidados pelo oxigênio atmosférico e as vitaminas voláteis podem ser perdidas por vaporização (WATSON, 1998; LLOYD & MARSH, 1999; SAKER & REMILLARD, 2010);
- e) suplementação excessiva e desnecessária de nutrientes que podem dificultar a absorção de outros, notadamente o caso de alguns minerais (WATSON, 1998; LLOYD & MARSH, 1999; BALDWIN et al., 2010);
- f) quando há impossibilidade de utilização dos nutrientes por fatores genéticos ou idiossincráticos (WATSON, 1998; LLOYD & MARSH, 1999; BALDWIN et al., 2010);
- g) perda excessiva de nutrientes por vias endógenas, como a perda proteica na urina, secundária a glomerulonefrite ou nas fezes, em alguns tipos de diarreia (SPEROTTO & SPINELLI, 2010; AGARWAL et al., 2012; ZHENG et al., 2016);
- h) perda de proteínas por meio de queimaduras cutâneas (BRUNETTO, 2006; NAKAJIMA, 2014; RYTTER et al., 2014);

- 1 i) utilização de fármacos que estimulam o catabolismo, como os
 2 glicocorticoides ou que dificultam a absorção de nutrientes específicos,
 3 como os suplementos ricos em cálcio, que dificultam a absorção do zinco
 4 (SPEROTTO & SPINELLI, 2010; AGARWAL et al., 2012);
 5 j) aumento dos requerimentos nutricionais, o que acontece na morbidez e
 6 nas fases de crescimento, gestação e lactação (SHIMIZU & RABELO,
 7 2005; AGARWAL et al., 2013).

8
 9 Essas informações estão sintetizadas no Quadro 2.1:

10
 11 **Quadro 2.1** – Principais causas de carências nutricionais em animais de companhia.

CAUSAS DE CARÊNCIAS NUTRICIONAIS EM ANIMAIS DE COMPANHIA
Inapetência
Consumo crônico de dietas caseiras nutricionalmente desequilibradas
Doenças em órgãos do aparelho digestório
Glomerulonefrite
Aumento dos requerimentos nutricionais por gestação, lactação ou doença

12 **Fonte:** Elaboração do autor (2017).

13
 14 Entretanto, na maior parte dos casos, a desnutrição é subclínica, se
 15 caracterizando por alterações bioquímicas e metabólicas não identificáveis no exame físico
 16 (VANNUCCHI et al., 1996; BHARADWAJ et al., 2016).

17 18 2.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS E PATOGENIA DA DESNUTRIÇÃO

19 20 2.3.1 Desnutrição no Animal Hígido

21
 22 As adaptações fisiológicas e hormonais à inanição, em cães saudáveis, são
 23 semelhantes às documentadas em seres humanos, embora mais eficazes, permitindo que os
 24 mesmos suportem longos períodos de privação alimentar (MAULDIN & DAVIDSON, 2007;
 25 POINTER et al., 2014; WONG, 2016). As primeiras mudanças visam manter a normoglicemia,
 26 para assegurar a disponibilidade da glicose para os tecidos glicolíticos obrigatórios, como a
 27 retina e medula renal (MEGUID et al., 1981; MAULDIN & DAVIDSON, 2007;
 28 EICHELBERGER et al., 2014; MATTSON et al., 2016).

1 O aumento na secreção de glucagon e diminuição da insulina, aliado à
2 elevação das concentrações séricas de catecolaminas, fazem com que o organismo utilize para
3 a obtenção de energia, primariamente, as reservas de glicogênio hepático. Porém, essas reservas
4 se esgotam rapidamente, em cerca de seis horas em cães e oito a 12 horas em humanos
5 (MEGUID et al., 1981; MAULDIN & DAVIDSON, 2007; EICHELBERGER et al., 2014;
6 GAGNE & WAKSHLAG, 2015; MATTSON et al., 2016).

7 Posteriormente, o metabolismo é sustentado pela glicose obtida por meio da
8 gliconeogênese, a partir de aminoácidos musculares e viscerais liberados pelo catabolismo
9 (MEGUID et al., 1981; MAULDIN; DAVIDSON, 2007; LONGO & MATTSON, 2014;
10 MATTSON et al., 2016). Essa mudança é mais pronunciada em carnívoros estritos como o
11 felino, que estão mais adaptados a utilizarem aminoácidos como fonte energética. Outras fontes
12 de glicose são a resíntese, a partir do lactato e do catabolismo do glicerol, durante a lipólise
13 (MEGUID et al., 1981; MAULDIN & DAVIDSON, 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2015;
14 WONG, 2016).

15 Transcorrido alguns dias de privação alimentar, ocorrem mudanças
16 neuroendócrinas que resultam na diminuição do metabolismo basal, que visa diminuir os
17 requerimentos nutricionais e energéticos e economizar as reservas dos mesmos.
18 Conseqüentemente, há menor necessidade de produção de glicose por meio da gliconeogênese
19 (MAULDIN; DAVIDSON, 2007; EICHELBERGER et al., 2014; LONGO & MATTSON,
20 2014).

21 O catabolismo se torna, então, preferencialmente de tecido adiposo e as
22 concentrações circulantes de ácidos graxos não-esterificados ou livres e glicerol se elevam, pela
23 lipólise acelerada (MEGUID et al., 1981; MAULDIN e DAVIDSON, 2007; EICHELBERGER
24 et al., 2014; LONGO & MATTSON, 2014). Muitos tecidos, como a musculatura esquelética,
25 coração e córtex renal, passam a utilizar esses substratos como fonte de energia. O fígado passa
26 a obter energia pela metabolização dos corpos cetônicos e os tecidos glicolíticos obrigatórios,
27 por meio do glicerol e do lactato (MAULDIN e DAVIDSON, 2007; EICHELBERGER et al.,
28 2014; LONGO & MATTSON, 2014).

29 Depois de 48 horas sem alimento, o sistema nervoso central é o único que
30 ainda necessita da glicose para a obtenção de energia, embora a necessidade não seja absoluta,
31 pois o tecido também pode utilizar os corpos cetônicos como fonte alternativa (MAULDIN;
32 DAVIDSON, 2007; POINTER et al., 2014; GAGNE & WAKSHLAG, 2015).

33 O resultado é a diminuição do catabolismo proteico, com conservação de
34 massa magra e diminuição dos estoques de gordura (MAULDIN; DAVIDSON, 2007; LONGO

1 & MATTSON, 2014; GAGNE & WAKSHLAG, 2015; WONG, 2016). Se a água for suficiente,
2 a sobrevivência estará determinada pelo tamanho das reservas adiposas (MAULDIN;
3 DAVIDSON, 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2015).

4 5 2.3.2 Desnutrição no Indivíduo Doente

6
7 Existe uma importante correlação entre desnutrição e morbidade
8 (VANNUCCHI et al., 1996; BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; SERÓN-ARBELOA et
9 al., 2011; FABRETTI et al. 2014; SKIPPER et al., 2012; FABRETTI et al., 2015). A doença
10 pode contribuir para a desnutrição por gerar inapetência, má assimilação intestinal dos
11 nutrientes ou perdas desses por urina ou fezes; por sua vez, a desnutrição aumenta o risco de
12 enfermidades, por causar redução da imunidade e da capacidade de recuperação dos tecidos
13 (PENNINGTON, 2001; CALDER, 2013; RYTTER et al., 2014).

14 15 2.3.2.1 Enfermidades e inapetência

16
17 A falta de apetite, manifestando-se desde hiporexia à anorexia, é comum e
18 ocorre secundariamente a algumas doenças, especialmente as crônicas e irreversíveis, como
19 neoplasias, doenças renais e hepáticas crônicas, insuficiência cardíaca, entre outras condições
20 (GARCIA, 2005; AGARWAL et al., 2013; ZHENG et al., 2016). Essas doenças provocam
21 morte de um grande número de células, o que resulta na liberação de ácido araquidônico dos
22 fragmentos de membrana plasmática, por meio da enzima fosfolipase A2. Esses são
23 biotransformados em leucotrienos e prostaglandinas pelas enzimas lipoxigenase e
24 cicloxigenase, respectivamente, estabelecendo inflamação sistêmica (TIZARD, 2014).

25 O resultado é a liberação de citocinas que coordenam a atuação do sistema
26 imune. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina (IL) 1 e, principalmente, a
27 prostaglandina E-2, cuja síntese é induzida pela IL-1- β ou pelo lipossacarídeo de parede
28 bacteriana, atuam no cérebro desencadeando inapetência e febre (ROBINSON, 2004; TSAI et
29 al., 2012; MATTSON et al., 2016).

30 Outras causas de inapetência no indivíduo doente são as alterações
31 neurohormonais (especialmente dos hormônios leptina e grelina e do neuropeptídeo Y) e da
32 neurotransmissão, sendo a serotonina o principal mediador (GARCIA, 2005; GAGNE &
33 WAKSHLAG, 2015). A redução do apetite também pode derivar de efeitos colaterais de
34 fármacos (frequentemente anti-inflamatórios, antibióticos e quimioterápicos antineoplásicos),

1 de depressão emocional, dor ou outras alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos,
2 obstipação, obstrução, etc. (GARCIA, 2005; MAULDIN & DAVIDSON, 2007; GAGNE &
3 WAKSHLAG, 2015).

4 Um agravante é que a inapetência frequentemente piora com o estresse gerado
5 pela hospitalização, decorrente do confinamento forçado em um lugar não habitual e pela
6 presença de animais e pessoas desconhecidas (BRUNETTO, 2006; AGARWAL et al., 2013;
7 FERNANDEZ et al., 2015).

8 Uma consequência da baixa ingestão de alimentos é a diminuição da
9 reposição dos antioxidantes naturais, compostos principalmente pelo magnésio, zinco, cobre,
10 selênio e tocoferol (vitamina E); resultando em aumento da susceptibilidade a agentes oxidantes
11 (BRUNETTO, 2006; BRUNETTO et al., 2010; AGARWAL et al., 2013). O aumento da
12 atividade das espécies reativas de oxigênio (secundário à inflamação) em conjunto com a
13 depleção das reservas orgânicas de antioxidantes resulta em desestruturação das membranas
14 citoplasmáticas, aumentando a fragilidade celular e a frequência de morte de células. O
15 resultado é o agravamento do processo inflamatório e a formação de um ciclo vicioso em que
16 a inflamação aumenta a geração de radicais livres de oxigênio, que agravam a inflamação
17 (BRUNETTO, 2006; BRUNETTO et al., 2010; AGARWAL et al., 2013; MATTSON, et al.,
18 2016).

19 Além disso, as deficiências das vitaminas A (retinol), E, B5 (ácido
20 pantotênico), B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico), B12 (cianocobalamina) e dos minerais: zinco,
21 cobre, magnésio e selênio; comprometem a eficácia do sistema imunológico, facilitando a
22 ocorrência de infecções. A redução do número de linfócitos, das imunoglobulinas, da
23 imunidade celular, da capacidade bactericida dos fagócitos, da produção de complemento e dos
24 mecanismos inespecíficos de defesa são consequências de deficiências nutricionais
25 (BRUNETTO et al., 2007a; CALDER, 2013; RYTTER et al., 2014).

26 Entretanto, umas das mais graves implicações da anorexia prolongada são as
27 alterações intestinais. O intestino alberga antígenos alimentares, diversos tipos de toxinas e uma
28 população expressiva de micro-organismos, além de parasitas, protegendo o organismo desses
29 agressores por atuar como barreira, separando os meios corporais interno e externo
30 (BRUNETTO et al., 2007a; LYKKE et al., 2013; MILLION et al., 2016).

31 Para impedir a translocação bacteriana, o intestino está associado com 70%
32 de todo o tecido linfoide do organismo, distribuído nas placas de Peyer e linfonodos
33 mesentéricos. A mucosa intestinal é ainda recoberta com imunoglobulinas A, que revestem os
34 microrganismos e por mucoproteínas, que os aderem, dificultando a translocação. Ademais, a

1 mucosa intestinal apresenta as maiores taxas de multiplicação e renovação celular de todo o
2 organismo, para manter íntegra sua função de barreira (BRUNETTO et al., 2007a; MILLION
3 et al., 2016).

4 A anorexia resulta em escassez de nutrientes e vitaminas que são
5 fundamentais para a manutenção das funções e sobrevida do enterócito, o que leva a atrofia
6 intestinal, a partir de três a cinco dias de jejum. A carência de nutrientes na luz do órgão também
7 resulta na diminuição da flora intestinal, que em condições normais, evita a colonização e
8 multiplicação dos micro-organismos patogênicos (BRUNETTO et al., 2007a; AGARWAL et
9 al., 2012; LYKKE et al., 2013; MATTSON et al., 2016; MILLION et al., 2016).

10 Adicionalmente, a desnutrição proteica prejudica todas as funções intestinais,
11 inclusive a função de barreira protetora. Com a morte dos enterócitos e a consequente perda da
12 integridade da mucosa, o organismo torna-se susceptível à translocação bacteriana e sepse, o
13 que agrava a resposta inflamatória sistêmica (SHIMIZU & RABELO, 2005; BRUNETTO,
14 2006; BRUNETTO et al., 2010; BHRAONAIN, et al., 2013; LYKKE et al., 2013; MILLION
15 et al., 2016). Em pacientes hospitalizados desnutridos, a sepse facilita a ocorrência de falência
16 múltipla de órgãos e, conseqüentemente, aumenta a mortalidade (BRUNETTO et al., 2010;
17 BHRAONAIN, et al., 2013).

18 19 2.3.2.2 Alterações hormonais e adaptações metabólicas na desnutrição

20
21 A prevalência e o impacto fisiológico da desnutrição em cães doentes não têm
22 sido investigados de maneira abrangente, mas, sabe-se que ocorrem alterações semelhantes às
23 observadas em humanos em estado crítico (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; SAKER &
24 REMILLARD, 2010; POINTER et al., 2013). No indivíduo doente, as adaptações metabólicas
25 frente à falta de alimentação ficam comprometidas (MEGUID et al., 1981, MAULDIN &
26 DAVIDSON, 2007).

27 A desnutrição no paciente doente ou lesionado surge como uma consequência
28 do estresse metabólico. Todos os fatores que agridem o organismo, como sepse, infecções,
29 traumas físicos, doenças metabólicas, queimaduras e cirurgias, desencadeiam esse tipo de
30 estresse (PEREIRA, 2007; MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008; MATTSON et al., 2016).

31 A resposta fisiológica pode ser dividida em três fases (MAULDIN &
32 DAVIDSON, 2007). Imediatamente após a lesão há uma fase hipometabólica curta, de cerca
33 de três dias (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; PEREIRA, 2007; POINTER et al., 2013;
34 LONGO & MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2016).

1 Na segunda fase, estabelece-se o hipermetabolismo, com duração variável, de
2 acordo com a evolução da doença de base (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; PEREIRA, 2007;
3 POINTER et al., 2013; MATTSON et al., 2016). Nessa etapa, o sistema nervoso central
4 responde aos mediadores inflamatórios e citocinas, gerados pela inflamação promovida pela
5 doença, estimulando o aumento da secreção de determinados hormônios, como catecolaminas,
6 cortisol, hormônio do crescimento e glucagon, que elevam o metabolismo e geram o estado
7 catabólico (PEREIRA, 2007; BRUNETTO et al., 2010; POINTER et al., 2013;
8 EICHELBERGER et al., 2014; LONGO & MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2016). Estes
9 são também denominados de hormônios do estresse ou diabetogênicos, porque aumentam a
10 resistência dos receptores periféricos à ação da insulina (PEREIRA, 2007; MAICÁ &
11 SCHWEIGERT, 2008; BRUNETTO et al., 2010; EICHELBERGER et al., 2014; MATTSON
12 et al., 2016).

13 O aumento da secreção de glucagon causa inicialmente inibição na secreção
14 de insulina e, conseqüentemente, hipoinsulinemia (PEREIRA, 2007; GAGNE &
15 WAKSHLAG, 2014; MATTSON et al., 2016). O resultado é a diminuição da entrada da glicose
16 nas células, determinando hiperglicemia (MEGUID et al., 1981; BRUNETTO, 2006;
17 PEREIRA, 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; MATTSON et al., 2016). Posteriormente, a
18 situação se inverte, ocorrendo excesso de produção; apesar disso, a hiperglicemia se mantém
19 devido à resistência periférica e hepática mantida pela ação dos glicocorticoides (MEGUID et
20 al., 1981; PEREIRA, 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; MATTSON et al., 2016).

21 O glucagon também é o grande responsável pelo estímulo ao catabolismo,
22 incitando a glicogenólise e gliconeogênese (BRUNETTO et al., 2010; TSAI et al., 2012;
23 POINTER et al., 2013; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; LONGO & MATTSON, 2014;
24 MATTSON et al., 2016). Em decorrência dessas mudanças metabólicas, os carboidratos não são
25 utilizados com eficiência durante a inanição em pacientes doentes (MAULDIN & DAVIDSON,
26 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; LONGO & MATTSON, 2014;).

27 Em relação ao catabolismo, primeiramente são consumidos os estoques de
28 glicogênio hepático, o que ocorre de maneira rápida, usualmente em menos de 12 horas. Em
29 seguida, o metabolismo passa a ser sustentado pela energia obtida pela oxidação de gorduras e
30 aminoácidos (BRUNETTO, 2006; PEREIRA, 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; LONGO
31 & MATTSON, 2014).

32 A hipersecreção de catecolaminas é um estímulo potente para lipólise. O TNF
33 estimula a síntese hepática de triglicerídeos, lipoproteínas e corpos cetônicos. O resultado é o
34 aumento sérico dos ácidos graxos livres e glicerol, que constituem fontes energéticas para os

1 tecidos periféricos (MEGUID et al., 1981; PEREIRA, 2007; GAGNE & WAKSHLAG, 2014;
2 LONGO & MATTSON, 2014). Entretanto, no animal doente, o tecido adiposo não consegue
3 satisfazer as necessidades energéticas totais, como ocorre na inanição do indivíduo hígido,
4 devido ao grande aumento da demanda por energia (MEGUID et al., 1981; GAGNE &
5 WAKSHLAG, 2014).

6 Em decorrência disso, os aminoácidos são direcionados para produzir grande
7 parte da energia necessária para manutenção do metabolismo, por meio da gliconeogênese,
8 havendo assim, redução da síntese e aumento do catabolismo proteico. Este processo fornece
9 glicose para os tecidos glicolíticos obrigatórios, incluindo os tecidos lesionados (MEGUID et
10 al., 1981; SAKER & REMILLARD, 2010; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; MATTSON et al.,
11 2016).

12 Ocorre também aumento na taxa metabólica basal, para favorecer a produção
13 e o fornecimento de energia e substratos para órgãos nobres, como o cérebro (PEREIRA, 2007;
14 GAGNE & WAKSHLAG, 2014; LONGO & MATTSON, 2014). Esse hipermetabolismo exige
15 aumento do consumo de energia e nutrientes, proporcional à gravidade da lesão e contrasta com
16 o hipometabolismo característico da inanição do animal hígido (MEGUID et al., 1981; GAGNE
17 & WAKSHLAG, 2014; LONGO & MATTSON, 2014).

18 Se o animal não satisfizer sua necessidade metabólica de nutrientes com a
19 dieta, o organismo passará a obtê-los dos estoques endógenos, para sustentar o metabolismo, o
20 desenvolvimento e atuação do sistema imune e a cicatrização de feridas. O resultado é a perda
21 de peso (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; BRUNETTO et al., 2010; POINTER et al., 2013;
22 GAGNE & WAKSHLAG, 2014; LONGO & MATTSON, 2014; WONG, 2016). Portanto,
23 nessa fase, o suporte nutricional é parte fundamental do tratamento (MAULDIN &
24 DAVIDSON, 2007; EICHELBERGER et al., 2014; WONG, 2016).

25 A terceira fase, se o animal sobreviver, é a convalescência, caracterizada por
26 forte anabolismo, que visa recuperar as perdas e reparar os tecidos. O anabolismo é mantido
27 por maior consumo alimentar (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; GAGNE & WAKSHLAG,
28 2014; WONG, 2016).

29 O resumo das diferenças entre as alterações fisiológicas que ocorrem no
30 animal hígido e enfermo em anorexia, está descrito no Quadro 2.2:

31

32 **Quadro 2.2** – Diferenças entre as alterações fisiológicas que ocorrem em animais hígidos e
33 enfermos em anorexia.

PERÍODO/TENDÊNCIA	DESNUTRIÇÃO NO ANIMAL HÍGIDO	DESNUTRIÇÃO NO ANIMAL DOENTE
Primeiras 6-8hs de anorexia	Glicogenólise	Glicogenólise
Após 8 horas	Gliconeogênese por aminoácidos (especialmente do tecido muscular)	Gliconeogênese por aminoácidos e glicerol
Após dias de jejum	Redução do metabolismo basal e aumento da gliconeogênese por glicerol (do tecido adiposo)	Aumento do metabolismo basal, aumento gliconeogênese por aminoácidos e diminuição da utilização de glicerol
Tendência metabólica	Conservação da massa muscular e redução da massa adiposa	Conservação da massa adiposa e redução da massa muscular

1 **Fonte:** Elaboração do autor (2016).

2.3.2.3 Consequências gerais da desnutrição proteica

5 O catabolismo proteico é especialmente deletério à longo prazo, pois, como
6 não há um tecido de reserva desse nutriente, os aminoácidos são obtidos a partir da degradação
7 das proteínas funcionais (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; FREEMAN, 2012; GAGNE &
8 WAKSHLAG, 2014; COHEN et al., 2015). Esse processo é especialmente nocivo, quando
9 proteínas essenciais para a sobrevivência são consumidas para a obtenção de energia (MEGUID
10 et al., 1981; MAULDIN & DAVIDSON, 2007).

11 Por exemplo, quando o glicogênio muscular é depletado, o organismo passa
12 a catabolizar aminoácidos para a gliconeogênese hepática e a musculatura esquelética é a
13 principal fornecedora. A proteólise muscular resulta em perda da massa magra, responsável
14 pela fraqueza e, parcialmente, pela perda do peso (PEREIRA, 2007; MAICÁ &
15 SCHWEIGERT, 2008; FREEMAN, 2012; GAGNE & WAKSHLAG, 2014; COHEN et al.,
16 2015). Ou seja, o impacto do catabolismo, da falta de exercícios e de suporte nutricional, pode
17 resultar em rápida e grave redução da massa corporal magra (MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008;
18 FREEMAN, 2012; COHEN et al., 2015; BHARADWAJ et al., 2016).

1 Após a proteólise do músculo esquelético, pode-se seguir a erosão de
2 elementos viscerais e proteínas circulantes (FREEMAN, 2012; COHEN et al., 2015;
3 BHARADWAJ et al., 2016). A albumina é a principal responsável pelo transporte sistêmico de
4 substâncias séricas e pela manutenção da pressão oncótica (BRUNETTO, 2006; OLIVEIRA;
5 ROCHA & SILVA, 2008; BRUNETTO et al., 2010). Na desnutrição, a hipoalbuminemia é
6 responsável pela deficiência no transporte de fármacos, hormônios, nutrientes, produtos do
7 metabolismo e pelo edema, comum em casos graves (BRUNETTO, 2006; BRUNETTO et al.,
8 2010).

9 Como os pelos são constituídos predominantemente por proteínas, na
10 desnutrição proteica, eles se tornam fracos e quebradiços (WATSON, 1998; ROUDEBUSH et
11 al., 2010; SASEENDRAN et al., 2016). O reparo dos tecidos e a cicatrização de feridas tornam-
12 se lentas, pois faltam aminoácidos para a síntese de proteínas importantes para o processo, como
13 fibrina, colágeno, proteínas estruturais, enzimas e energia para replicação celular
14 (VANNUCCHI et al., 1996; SAKER & REMILLARD, 2010; CALDER, 2013).

15 Quando a desnutrição proteica se estabelece, o sistema imunológico é o
16 primeiro a ser afetado, ocorrendo redução de todas as defesas (BRUNETTO et al., 2007a;
17 SAKER & REMILLARD, 2010; ILAVSKA et al., 2012; CALDER, 2013; EVANS et al.,
18 2013). Há diminuição na replicação dos linfócitos, alteração do equilíbrio dos subtipos de
19 linfócitos T, redução da produção de proteínas que participam do sistema complemento, das
20 imunoglobulinas e da capacidade fagocítica e bactericida dos neutrófilos, pois tais fatores
21 necessitam de aminoácidos (BRUNETTO et al., 2007a; CALDER, 2013).

22 Os mecanismos inespecíficos de defesa também são prejudicados, há
23 depressão na síntese das secreções gástricas, do muco dos tratos respiratório e intestinal
24 (formados por glicoproteínas), há redução na eficiência das barreiras físicas (intestinal e
25 cutânea), pela carência de aminoácidos para suportar a alta replicação celular desses tecidos,
26 que é um dos principais meios de defesa desses locais (BRUNETTO et al., 2007a;
27 BHRAONAIN et al., 2013; CALDER, 2013; EVANS et al., 2013).

28 Os órgãos linfoides centrais e periféricos, na desnutrição, passam a apresentar
29 hipotrofia ou atrofia; tal processo já foi observado no timo, linfonodos, baço e tonsilas palatinas
30 (CALDER, 2013; EVANS et al., 2013). Consequentemente, a má nutrição energético-proteica
31 crônica propicia maior susceptibilidade a infecções (VANNUCCHI et al., 1996; BHRAONAIN
32 et al., 2013).

33 Em síntese, além da imunodepressão, a desnutrição está associada a
34 disfunções nos sistemas gastrintestinal, hepático, respiratório, tegumentar, reprodutivo e

1 cardiovascular, podendo resultar em falência múltipla de órgãos (MEGUID et al., 1981;
 2 SAKER & REMILLARD, 2010; BHRAONAIN et al., 2013; LYKKE et al., 2013; POINTER
 3 et al., 2013; MATTSON et al., 2016; MILLION et al., 2016). Se o catabolismo não é
 4 interrompido, por resolução da doença ou se não for instituída uma assistência nutricional, com
 5 fornecimento de energia e proteínas exógenas, o animal pode ir à óbito (MEGUID et al., 1981;
 6 SAKER & REMILLARD, 2010; EICHELBERGER et al., 2014; LONGO & MATTSON,
 7 2014). Entretanto, uma terapia nutricional adequada possui potencial para reverter todos os
 8 malefícios provocados pela desnutrição (BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002;
 9 EICHELBERGER et al., 2014; ZHENG et al., 2016; WONG, 2016).

10 Um resumo das principais consequências negativas da desnutrição proteica é apresentado
 11 no Quadro 2.3:

12

13 **Quadro 2.3** – Principais efeitos deletérios da desnutrição proteica em animais de companhia.

EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO PROTEICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

Imunodepressão e predisposição a infecções ou sepse
Redução da massa muscular e fraqueza
Emagrecimento
Hipoalbuminemia
Formação de Edema e Efusões
Redução na eficácia do tratamento farmacológico
Redução da velocidade de cicatrização
Hipotricose a alopecia
Redução da eficiência reprodutiva
Falência múltipla de órgãos

14 **Fonte:** Elaboração do autor (2016).

15

16 **2.4 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL**

17

18 A avaliação do estado nutricional é o processo clínico utilizado para
 19 identificar os pacientes subnutridos, com sobrepeso ou obesidade (SRINIVASAN et al., 2016;
 20 THOMPSON & NOEL, 2017). Nesta revisão, o foco será o diagnóstico da desnutrição. O
 21 objetivo dessa avaliação é prever quais animais correm risco de desenvolverem desnutrição,
 22 estimar o risco de mortalidade e morbidade dos desnutridos, definir a etiologia e as
 23 consequências da desnutrição, identificar os animais que precisam de suporte nutricional

1 imediato e avaliar a eficiência da alimentação assistida (DETSKY, 1991; SPEROTTO &
2 SPINELLI, 2010; EIRMAN, 2016; HURT & MCCLAVE, 2016; THOMPSON & NOEL,
3 2017).

4 Dessa forma, a avaliação nutricional define o EN, o prognóstico e permite um
5 tratamento nutricional precoce para os pacientes necessitados, evitando as complicações
6 associadas à subnutrição, ou seja, tem imensa relevância clínica (DETSKY, 1991;
7 VANNUCCHI, et al., 1996; BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; FABRETTI, 2013;
8 PATEL et al., 2014). O acompanhamento rotineiro do EN permite também avaliar a eficácia de
9 um suporte nutricional elaborado para correção do peso ou tratamento de doenças (DETSKY,
10 1991; GONZALEZ et al., 2006; ZHENG et al., 2015).

11 Os métodos de avaliação nutricional de pacientes hospitalizados são
12 utilizados não apenas para diagnosticar o EN, mas também para identificar os pacientes que
13 possuem maior risco de desenvolverem complicações durante a internação. Esta associação
14 entre EN e complicações é denominada "risco nutricional" (DETSKY, 1991; BARBOSA-
15 SILVA & BARROS, 2002; AGARWAL et al., 2013; ORDONEZ et al., 2013; ONG et al.,
16 2014). Dessa forma, a avaliação nutricional é instrumento tanto diagnóstico quanto prognóstico
17 (DETSKY, 1991; AGARWAL et al., 2013; ORDONEZ et al., 2013; ONG et al., 2014; PATEL.
18 et al., 2014).

19 A identificação dos animais subnutridos que necessitam de suporte
20 nutricional se baseia no histórico do paciente e nos achados do exame físico e laboratorial
21 (BRUNETTO, 2010; EIRMAN, 2016; HEJAZI et al., 2016; HURT & MCCLAVE, 2016;
22 THOMPSON et al., 2017). Para prevenir a ocorrência de desnutrição hospitalar e suas
23 complicações, o EN deve ser avaliado do momento da admissão até as primeiras 24 horas de
24 internação (VANNUCCHI et al., 1996; CARDOSO, et al., 2005; SKIPPER et al., 2012; PATEL
25 et al., 2014; RYTTER et al., 2014).

26 Existem várias técnicas para avaliação do EN, porém, poucas são úteis,
27 acessíveis ou confiáveis para uso em animais, em decorrência da grande diversidade de raças e
28 das suas peculiaridades anatômicas e morfológicas (HESBACH, 2007; CARNEIRO, 2013;
29 EIRMAN, 2016).

30 Atualmente, a classificação dos pacientes em bem nutrido ou desnutrido
31 continua sendo subjetiva em medicina veterinária, não existindo limites de corte definidos para
32 caracterizar o EN dos pequenos animais (VANNUCCHI et al., 1996; FABRETTI, 2013;
33 FABRETTI, et al., 2015). Sendo assim, a classificação é baseada na interpretação de
34 informações clínicas do caso (especialmente o apetite, peso e condição corporal), mas, para

1 contornar a subjetividade, indica-se a utilização simultânea de outros métodos de avaliação do
2 EN (BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008; FABRETTI,
3 2013; NAKAJIMA et al., 2014; FABRETTI et al., 2015; EIRMAN, 2016).

4 Em relação ao histórico e exame físico, sugerem fortemente desnutrição:
5 diminuição da ingestão de alimentos, perda de peso, perda de massa muscular, magreza (baixo
6 escore de condição corporal), baixo índice de massa corporal (IMC), diminuição da atividade
7 física e mau aspecto da pele e pelagem (LLOYD & MARSH 1999; MULLER et al., 2008;
8 MICHEL, 2009; MEIJERS et al., 2010; FABRETTI et al., 2015; EIRMAN, 2016;
9 THOMPSON & NOEL, 2017).

10 Também estão em risco de desnutrição os animais que sofrem de anorexia
11 por mais de três dias consecutivos, que consomem dietas desbalanceadas, que estão com
12 hipermetabolismo (por infecções, trauma, queimaduras ou cirurgia), distúrbios
13 gastrointestinais, hepatopatias, nefropatias, cardiopatias, doenças hormonais específicas (como
14 diabetes mellitus) ou em casos de tratamento prolongado com fármacos que estimulam o
15 catabolismo, como os glicocorticoides (SHIMIZU & RABELO, 2005; BRUNETTO, 2010;
16 AGARWAL et al., 2012; POINTER et al., 2013).

17 Dos métodos de avaliação da composição corporal, alguns são altamente
18 refinados, como a densitometria por dupla emissão de raios X (DEXA), tomografia
19 computadorizada, ressonância magnética e análise por ativação de nêutrons. Esses, por serem
20 métodos onerosos, são mais utilizados para pesquisas. Outras técnicas como a
21 hidrodensitometria, a bioimpedância corpórea e a ultrassonografia têm sido mais utilizadas na
22 medicina humana, pelos menores custos (HEYWARD, 2001; LIMA et al., 2012; CARNEIRO,
23 2013). Ainda assim, são técnicas consideradas onerosas e pouco disponíveis para a avaliação
24 do EN em medicina veterinária (HEYWARD, 2001; SKIPPER et al., 2012; CARNEIRO,
25 2013).

26 Em relação aos exames laboratoriais acessíveis para a rotina profissional
27 veterinária, sugerem desnutrição: hipocolesterolemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e
28 anemia normocítica normocrômica arregenerativa (LOGAN & HILDEBRANDT, 2003;
29 BRUNETTO, 2010; FABRETTI, 2013; FABRETTI et al., 2015).

30 Deve-se levar em consideração que a aplicação dos testes em pacientes
31 gravemente doentes é problemática, devido à interferência das doenças ou medidas terapêuticas
32 sobre os resultados, dificultando a interpretação (ACOSTA et al., 2005; COLOMBO et al.,
33 2016; HEJAZI et al., 2016). Nesse tipo de paciente, as medidas morfométricas, como peso
34 corporal e IMC, podem estar alteradas devido a modificações do estado de hidratação e efusões,

1 tornando-as pouco válidas se consideradas como parâmetros de monitoração e prognóstico
2 (ACOSTA et al., 2005; PATEL et al., 2014; COLOMBO et al., 2016; HEJAZI et al., 2016).
3 Além do mais, as doenças podem causar diminuição da massa adiposa e anemia, devido ao
4 aumento dos requerimentos nutricionais (MEIJERS et al., 2010; HEJAZI et al., 2016).

5 Dentre os marcadores do EN descritos, os de uso mais disseminados na
6 prática clínica, em medicina veterinária, são a análise da variação de peso, o escore de condição
7 corporal (ECC) e concentração sérica da albumina; entretanto, estes são considerados
8 marcadores do EN “estáticos”, pois demoram semanas a meses para evidenciarem um desvio
9 nutricional (MICHAEL et al., 2004; BALDWIN et al., 2010; GAGNE & WAKSHLAG, 2015;
10 EIRMAN, 2016). Portanto, atualmente, são consideradas as melhores opções para a
11 identificação precoce de desvios no EN a mensuração de proteínas séricas de baixa meia-vida,
12 como a transtirretina, transferrina e a proteína ligadora de retinol (PLR), utilizadas pela
13 medicina humana, mas, ainda muito pouco estudadas em medicina veterinária (NAKAJIMA,
14 2014; BHARADWAJ et al., 2016; EIRMAN, 2016).

15 Embora os indicadores do EN sejam úteis, todos apresentam limitações,
16 sendo a mais importante o fato de serem influenciados por fatores não nutricionais
17 (BARBOSA-SILVA & BARROS, 2002; CUETA et al., 2012; ONG et al., 2012;
18 BHARADWAJ et al., 2016). Outro agravante é que os métodos comumente utilizados para
19 avaliar o EN identificam apenas os pacientes que já estão desnutridos e não aqueles em risco
20 de a desenvolverem (REILLY & MARTINEAU, 1995; MEIJERS et al., 2010; BHARADWAJ
21 et al., 2016). Para contornar essas limitações, indica-se a utilização simultânea de vários
22 métodos de avaliação do EN, com o intuito de aumentar a sensibilidade e especificidade do
23 processo (MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008; ONG et al., 2012; FABRETTI, 2013;
24 BHARADWAJ et al., 2016).

25 26 2.4.1 Exame Físico

27
28 Os efeitos físicos da desnutrição podem ser sutis, variáveis e inespecíficos
29 (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; BHARADWAJ et al., 2016; EIRMAN, 2016;
30 THOMPSON et al., 2017). Quando a carência nutricional se encontra no início, geralmente é
31 subclínica, o que torna o exame físico limitado, impossibilitando sua utilização como único
32 meio de diagnóstico precoce (VANNUCCHI et al., 1996; BHARADWAJ et al., 2016;
33 THOMPSON et al., 2017).

1 Os sinais clínicos mais sugestivos de desnutrição no exame físico são:
2 redução de massa adiposa ou muscular, palidez de mucosas, infecções recorrentes e crescimento
3 anormal das unhas. Em casos avançados de hipoproteïnemia, pode haver formação de edema
4 periférico e efusões (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; FABRETTI, 2013; BHARADWAJ et
5 al., 2016; EIRMANN, 2016).

6 Para confirmar a desnutrição, é muito utilizada em medicina humana a
7 morfometria, que são medidas de tamanho de vários sítios corporais. Essas técnicas baseiam-
8 se no conhecimento de que as proporções do corpo estão relacionadas ao total de tecido magro,
9 e aumentos podem ser explicado por acúmulo excessivo de gordura (CARNEIRO, 2013;
10 HEJAZI et al., 2016; HURT & MCCLAVE, 2016; SMITH & MADDEN, 2016; THOMPSON
11 et al., 2017). Em outras palavras, em humanos, essas etapas do exame físico mensuram a massa
12 corporal magra e adiposa, de maneira não invasiva, rápida e sem custos operacionais (HURT
13 & MCCLAVE, 2016; SMITH & MADDEN, 2016; THOMPSON et al., 2017).

14 A morfometria é especialmente útil quando padronizadas para determinadas
15 idades, gênero e estado de saúde, sendo pouco sensíveis para evidenciar alterações agudas
16 (SMITH & MADDEN, 2016; THOMPSON et al., 2017). Atualmente, este procedimento está
17 melhor padronizado para humanos e gatos do que para cães (BORGES, 2006; CARNEIRO,
18 2013).

19 O uso de medidas morfométricas nesta espécie é problemático, devido à
20 grande variação de porte físico e conformação corporal entre diferentes raças (LAFLAMME et
21 al., 1994; HEYWARD, 2001; HESBACH, 2007; LIMA et al., 2012). Entretanto, algumas
22 mensurações físicas, tais como peso e IMC, são recomendadas e mostram boa correlação com
23 o EN, quando interpretadas em conjunto (MAULDIN & DAVIDSON, 2007; EIRMANN, 2016;
24 SMITH & MADDEN, 2016). Estas podem, inclusive, serem avaliadas pelos tutores, para que
25 estes monitorem o EN de seus animais (CARNEIRO, 2013).

26 27 2.4.1.1 Peso corporal

28
29 A avaliação do peso corporal tem como vantagem ser de simples e rápida
30 realização, além de poder ser avaliada rotineiramente, o que permite identificar precocemente
31 as alterações no EN (ARAÚJO & CAMPOS, 2008; POINTER et al., 2013; EIRMANN, 2016).
32 Além disso, sendo uma medida objetiva, está associada com menor variação entre diferentes
33 examinadores (LAFLAMME, 1997a, LAFLAMME, 1997b).

1 Entretanto, a avaliação isolada do peso não identifica o compartimento
2 corporal mais comprometido e não é capaz de detectar a etiologia do desvio ou se o mesmo é
3 progresso ou atual (LAFLAMME, 1997a, LAFLAMME, 1997b; ARAÚJO & CAMPOS, 2008;
4 EIRMANN, 2016; KUNIMURA et al., 2017). Adicionalmente, o peso de pacientes
5 hospitalizados pode ser influenciado por modificações no estado de hidratação, edema ou
6 efusões (CAMPILLO, 2004; NAKAJIMA, 2014). Portanto, recomenda-se associá-la a outras
7 medidas (CAMPILLO, 2004; ARAÚJO & CAMPOS, 2008).

8 Por outro lado, a variação de peso por alterações na quantidade de massa
9 adiposa é o fator mais confiável correlacionado ao EN, entretanto, não se altera em curtos
10 períodos, ou seja, a variação de peso usualmente indica desvios nutricionais crônicos
11 (NAKAJIMA, 2014; EIRMANN, 2016). Uma perda de peso superior a 5% em um mês ou >
12 10% em 6 meses, sem alteração do estado de hidratação, são fortemente sugestivos de
13 desnutrição (VANNUCCHI et al., 1996; GONZALEZ et al., 2006; MAICÁ & SCHWEIGERT,
14 2008; BRUNETTO, 2010; THOMPSON & NOEL, 2017).

15 16 2.4.1.2 Índice de massa corporal (IMC)

17
18 O IMC trata-se de uma avaliação que utiliza medidas morfométricas, para
19 verificar se o peso de um indivíduo é proporcional à sua altura, quantificando os desvios
20 (CAMPILLO et al., 2004; ARAÚJO & CAMPOS, 2008; MULLER et al., 2008; SMITH, &
21 MADDEN, 2016). É o padrão internacional para avaliar e classificar o nível de obesidade em
22 humanos (CARNEIRO, 2013).

23 Esta medida é bem correlacionada com o ECC e ajuda a prever quantos quilos
24 o animal deve perder ou ganhar para atingir o peso ideal, facilitando o acompanhamento de
25 uma terapia nutricional (VANNUCCHI et al., 1996; SAMPAIO & FIGUEIREDO, 2005;
26 MULLER et al., 2008). A maior vantagem é que a monitoração do EN passa a ter um dado
27 matemático e não sujeito às interpretações subjetivas (MULLER et al., 2008).

28 O IMC é calculado a partir do peso em quilogramas dividido pelo quadrado
29 da altura em metros (MULLER et al., 2008):

$$30 \quad IMC = \frac{\textit{peso corporal (kg)}}{[\textit{estatura (m)}]^2}$$

31 Uma pesquisa, envolvendo 246 cães, de ambos os sexos e diferentes raças,
32 estabeleceu os valores de referência e padronizou a técnica de mensuração do IMC nesta
33 espécie. A altura é calculada com auxílio de fita métrica flexível, medida da base da nuca

(articulação atlanto-occipital), passando a mesma sobre a coluna vertebral, seguindo pela porção medial às tuberosidades ilíacas, apoiando a fita sobre a base da cauda (última vértebra sacral) e porção posterior de um membro pélvico até o solo (MULLER et al., 2008).

Os valores de referência, para cães de porte médio (entre 10-25 kg), encontram-se na tabela 1. Para cães com peso maior que 25 kg ou menor que 10 kg, é preciso realizar ajustes matemáticos antes de interpretar o EN pelo IMC. Para cães com peso > 25 kg, deve-se subtrair 20% do valor de IMC calculado antes de utilizar a tabela para interpretação; para cães de peso < 10 kg, deve-se adicionar 10% do valor calculado de IMC antes da utilização da tabela. Após as correções matemáticas, um IMC abaixo de 11,7 em cães sugere desnutrição (MULLER et al., 2008).

Tabela 2.1 – Índice de Massa Corporal para cães de porte médio (entre 10-25 kg).

CONDIÇÃO CORPORAL	IMC MÉDIO
ABAIXO DO PESO	ABAIXO DE 11,7
PESO IDEAL	ENTRE 11,8 E 15
SOBREPESO	ENTRE 15,1 E 18,6
OBESO	ACIMA DE 18,7

Fonte: Muller et al. (2008).

A importância deste índice está na sua relação curvilínea com a morbidade e mortalidade, ou seja, à medida que o IMC aumenta devido ao peso excessivo, o mesmo ocorre com o risco para as doenças associadas à obesidade, como diabetes *mellitus*, doenças pulmonares, doenças hepáticas, hiperlipidose, artrose, além de complicações na cicatrização de feridas (CAMPILLO et al., 2004; MULLER et al., 2008).

Já um IMC baixo indica maior risco de doenças relacionadas a desnutrição, maior morbimortalidade e alterações reprodutivas (FABRETTI, et al., 2014; KUNIMURA et al., 2017; THOMPSON & NOEL, 2017). Ou seja, os dois extremos do IMC estão associados, com maior risco de morbidade e mortalidade (VANNUCCHI et al., 1996; FABRETTI, et al., 2014; HURT & MCCLAVE, 2016; KUNIMURA et al., 2017).

Em um estudo, realizado com 129 humanos adultos hospitalizados, o IMC foi considerado o método mais sensível para classificar a condição nutricional dos pacientes (MERHI et al., 2007). Por outro lado, Fabretti e colaboradores (2015) avaliaram o IMC de 215 cães hospitalizados e observaram a redução dos valores apenas em pacientes com desnutrição clínica grave, mas não em pacientes em desnutrição moderada ou subclínica, portanto, os

1 autores sugerem que um IMC baixo reforça o diagnóstico de desnutrição avançada, mas, não
2 permite sua identificação precoce.

3 É sugerida por várias pesquisas que a classificação do EN a partir do IMC, de
4 forma isolada, não é a melhor opção, pois não reflete a distribuição de gordura, além de outros
5 fatores, como o volume muscular ou plasmático, que afetam diretamente esse índice (MULLER
6 et al., 2008; SPEROTTO & SPINELLI, 2010; FABRETTI, 2013; KAMIMURA, et al., 2014;
7 FABRETTI et al., 2015; ROCHA & FORTES, 2015). Alguns pesquisadores afirmam que o
8 IMC não é adequado para carnívoros domésticos, pela grande variedade de conformação
9 corporal entre as raças (DIEZ & NGUYEN, 2006).

10 Exemplificando, um IMC elevado poderia sugerir obesidade em indivíduos
11 magros, porém, com musculatura hipertrofiada (MULLER et al., 2008). Além disso, nos
12 pacientes críticos, o peso pode estar significativamente alterado devido à depleção de volume
13 hídrico ou de sua sobrecarga (SAMPAIO & FIGUEIREDO, 2005; FONTOURA et al., 2006;
14 BHRAONAIN & LAWTON, 2013; HEJAZI et al., 2016). Em concordância com a falta de
15 especificidade do IMC, Meijers e colaboradores (2010) o consideram significativo como
16 indicador de desnutrição apenas quando seu valor é muito baixo.

17 Mesmo assim, a facilidade de obtenção dos dados de peso e estatura, bem
18 como sua boa correlação com morbidade e mortalidade justificam a utilização do IMC em
19 estudos epidemiológicos e na prática clínica, se associados a outras medidas morfométricas que
20 expressem a composição e a distribuição da gordura corporal (SPEROTTO & SPINELLI, 2010;
21 FABRETTI, 2013).

22 23 2.4.1.3 Escore de condição corporal (ECC)

24
25 O ECC avalia, subjetivamente, a quantidade de tecido adiposo na hipoderme,
26 permitindo averiguar se o paciente possui desvio de peso. Para essa classificação, avalia-se o
27 recobrimento adiposo das costelas, por palpação, inspeciona-se a cintura, vista dorsalmente e o
28 nível de retração abdominal, visto pelos flancos (LAFLAMME, 1997a, 1997b; GERMAN et
29 al., 2006; SMITH & MADDEN, 2016).

30 A classificação mais aceita é a escala de nove pontos, padronizado e validado
31 por Laflamme (1997a, 1997b), utilizando 255 cães e 48 gatos adultos pré-púberes saudáveis
32 (Quadro 2.4). Essa classificação se mostrou muito bem correlacionada com a massa adiposa
33 determinada por absorptometria de raios-X de dupla energia (LAFLAMME, 1997a, 1997b;

1 GERMAN et al., 2006; CARNEIRO, 2013; SMITH & MADDEN, 2016). Uma atualização
 2 desse sistema foi realizado em 2010 (PURINA, 2010b).

3

4 **Quadro 2.4** – Classificação do escore de condição corporal para cães e gatos.

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO PARA CÃES	DESCRIÇÃO PARA GATOS
1 - Emaciado	Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as proeminências ósseas evidentes à distância. Nenhum tecido adiposo discernível. Óbvia perda de massa muscular.	Costelas visíveis em gatos de pelagem curta. Nenhum tecido adiposo palpável. Severa retração abdominal. Asa do íleo e vértebras lombares proeminentes
2 – Muito Magro	Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Não há tecido adiposo palpável. Algumas proeminências ósseas evidentes. Mínima perda de massa muscular.	Características intermediárias entre o ECC 1 e 3
3 – Magro	Costelas facilmente palpáveis e podem ser visíveis, não há tecido adiposo palpável. Vértebras lombares visíveis. Ossos pélvicos, cintura e retração abdominal bem evidentes.	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura adiposa. Vértebras lombares e cintura evidentes, mínimo acúmulo de gordura abdominal.
4 – Discretamente abaixo do peso	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura adiposa. Cintura e retração abdominal evidentes.	Características intermediárias entre o ECC 3 e 5
5 - Ideal	Costelas palpáveis sem excesso de tecido adiposo. Cintura e retração abdominal visualizados discretamente	Cintura visível. Costelas palpáveis com pouco recobrimento adiposo. Mínimo acúmulo de gordura abdominal
6 - Sobrepeso	Costelas palpáveis, com discreto excesso de gordura. Cintura e retração abdominal discretos.	Características intermediárias entre o ECC 5 e 7
7 – Grande sobrepeso	Costelas palpáveis com dificuldade, por recobrimento adiposo excessivo. Acúmulo adiposo notável sobre a área lombar e base da cauda. Cintura ausente ou pouco visível. Retração abdominal ausente.	Costelas palpáveis com dificuldade, por recobrimento excessivo de tecido adiposo. Cintura ausente ou pouco visível. Acúmulo abdominal de gordura moderada, com distensão abdominal.

(continua)

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO PARA CÃES	DESCRIÇÃO PARA GATOS
8 – Obeso	Costelas não palpáveis ou palpáveis somente com dificuldade, por recobrimento adiposo excessivo. Grandes depósitos adiposos sobre a área lombar e base da cauda. Cintura e retração abdominal ausentes. Pode haver distensão abdominal.	Características intermediárias entre o ECC 7 e 9
9 – Obesidade Severa	Grandes depósitos adiposos no pescoço, nos membros, ao longo da coluna, tórax e base da cauda. Cintura e retração abdominal ausentes. Distensão abdominal óbvia.	Costelas não palpáveis, por recobrimento adiposo excessivo. Grandes depósitos adiposos no lombo, face e membros. Distensão abdominal. Cintura e retração abdominal ausentes.

1 **Fonte:** Laflamme (1997a, 1997b). Adaptado por Fabretti (2013).

2

3

4 Qualificar o ECC dos animais é gratuito, de fácil realização e confiável
 5 (LAFLAMME, 1997a, 1997b). A repetibilidade, ou seja, a correlação entre os escores de um
 6 mesmo animal, obtidos em diferentes avaliações, pelo mesmo examinador é de 93%
 7 (LAFLAMME, 1997a). Já a reprodutibilidade, ou seja, a correlação entre os escores de um
 8 mesmo animal, obtidos por examinadores diferentes, é de 86% (LAFLAMME, 1997a). A
 9 preditibilidade, ou seja, a capacidade do ECC estimar a composição corporal real do animal é
 10 alta e maior em fêmeas e animais obesos (LAFLAMME, 1997a). Essas informações respaldam
 a confiabilidade do ECC (FABRETTI, 2013).

11

12 As principais limitações incluem ser uma medida subjetiva (apesar de
 13 confiável), ser afetada pela variabilidade de tamanho e formato de corpos de animais de
 14 diferentes raças e não avaliar a massa magra (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY
 15 ASSOCIATION, 2011; NAKAJIMA et al., 2014; SMITH & MADDEN, 2016). Além disso, o
 16 ECC não reflete mudanças de curto prazo no EN, alterando-se apenas quando a mudança na
 17 densidade energética consumida é crônica. Nakajima (2014), em uma pesquisa, não notou
 18 mudança significativa no ECC e no peso médio de cães submetidos a restrição calórica de 50%
 na necessidade energética de repouso (NER) por 14 dias.

19

20 Para cães e gatos, no sistema de nove pontos, o ideal é o escore 5, sendo o 4
 21 aceitável em cães, pontuações menores sugerem desnutrição (LAFLAMME, 1997a, 1997b).
 22 Uma das maiores utilidades do ECC é estabelecer um objetivo para um tratamento nutricional
 de correção de peso (LAFLAMME, 1997a, 1997b; LAFLAMME, 2006; BROOKS et al.,

2014). Cada unidade de variação no escore está associada com uma média de variação de 5% (3-9%) na quantidade de tecido adiposo e 10% (5-15%) de desvio de peso, ou seja, um cão de 45 kg e ECC 8 precisaria perder (em média) 15% da massa adiposa e 30% do peso para atingir o escore ideal de 5 (LAFLAMME, 1997a; BJORNVAD et al., 2011; BROOKS et al., 2014).

Além disso, o ECC pode ser utilizado para monitorar o tratamento da obesidade, selecionar pacientes para suporte nutricional e conscientizar os guardiões, ilustrando a eles o desvio nutricional de seus animais (LAFLAMME, 1997a, 1997b; BROOKS et al., 2014).

Em uma pesquisa, quando questionados, 30 a 40% dos guardiões de cães com sobrepeso afirmaram que seus animais estavam com condição corporal adequada (EDNEY; SMITH, 1986; WHITE et al., 2011). Mas, quando estes foram instruídos sobre o ECC e seus critérios de classificação, concordaram com a presença da obesidade (EDNEY; SMITH, 1986). A classificação do EN com ECC facilita esse entendimento (FABRETTI, 2013).

Ainda, a determinação da condição corporal norteia a escolha do aporte energético necessário para cada paciente (LAFLAMME, 1997a, 1997b). Por exemplo, uma ração rica em lipídeos e altamente energética é apropriada para animais classificados como escore 3 (3/9) ou menos, já um alimento com restrição lipídica e energética ou em quantidades menores é apropriado para animais com escore de 7 a 9 (LAFLAMME, 1997a).

Além disso, o ECC permite inferir o prognóstico de pacientes (FABRETTI et al., 2014; BRUNETTO, 2016; SMITH & MADDEN, 2016). Fabretti e colaboradores (2014), constataram que baixos valores de ECC (especialmente o 1 e 2, na escala de 9) estão associados a elevados índices de óbito em cães hospitalizados (55,56% e 37,84%, respectivamente). Achados semelhantes foram observados na pesquisa de Brunetto (2006).

O sistema de avaliação também pode ser ensinado aos guardiões para monitoramento do EN à domicílio (LAFLAMME, 1997a, 1997b). Deve-se ter em mente, que mesmo animais com ECC normais ou obesos podem estar desnutridos e com perda de peso (CHANDLER & GUNN-MOORE, 2004; SMITH & MADDEN, 2016).

2.4.1.4 Escore de massa muscular (EMM)

O EMM avalia a quantidade de massa muscular de um animal, essa análise deve ser rotineira na medicina, pois a perda muscular é maior em pacientes doentes do que em saudáveis (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2011; FREEMAN, 2012; WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2013; COHEN et al.,

1 2015). Clinicamente, ECC e EMM não estão diretamente relacionados. Um animal pode estar
 2 acima do peso, com excesso de gordura, mas ainda ter perda muscular significativa, sendo que
 3 o excesso de tecido adiposo pode mascarar a perda muscular e o paciente pode parecer normal,
 4 caso não seja cuidadosamente examinado (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY
 5 ASSOCIATION, 2011).

6 A classificação do EMM é realizada por inspeção e palpação sobre a
 7 musculatura que recobre as proeminências ósseas, principalmente sobre a região parietal,
 8 escápula, pelve e coluna vertebral, principalmente a lombar (Quadro 2.5) (MICHEL et al., 2009;
 9 WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2011). A graduação mais
 10 utilizada é a proposta por Michel e colaboradores, em 2009, que definiu quatro níveis (0-3),
 11 sendo o 3 considerado normal e os escores 2, 1 e 0 usados para descrever intensidades de
 12 redução da massa muscular. Classifica-se como EMM 2, uma perda muscular discreta, apenas
 13 notada por palpação cuidadosa das regiões supracitadas; nos EMM 1 e 0, a redução se torna
 14 aparente também na inspeção, pela facilidade de observação das proeminências ósseas, sendo
 15 que o nível 0 se diferencia por não haver massa muscular palpável nas regiões indicadas
 16 (MICHEL et al., 2009).

17 É necessário realizar uma palpação acurada para a determinação do ECC e
 18 EMM em animais com pelagem longa (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY
 19 ASSOCIATION, 2011). Essa avaliação também pode ser ensinada para o guardião, afim de que
 20 ele realize monitoração domiciliar (WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY
 21 ASSOCIATION, 2011).

22

23 **Quadro 2.5** – Classificação do escore de massa muscular para cães e gatos.

ESCORE	CONDIÇÃO
0	Perda de massa muscular pronunciada, caracterizada por grande perda de musculatura palpável nas regiões da escápula, crânio (região parietal) e íleo
1	Perda de massa muscular moderada, caracterizada por uma diminuição facilmente visível de musculatura palpável nas regiões da escápula, crânio e íleo
2	Perda leve de massa muscular, caracterizada por uma ligeira discreta diminuição de musculatura palpável nas regiões da escápula, crânio e íleo
3	Massa muscular normal e palpável nas regiões da escápula, crânio e íleo

24 **Fonte:** Michel, et. al (2009).

1 A vantagem dessa determinação é avaliar o EN e o prognóstico, pois baixos
2 valores de EMM indicam desnutrição proteica. Em relação ao prognóstico, pacientes com EMM
3 baixos tem maiores chances de virem a óbito, pois a perda muscular está associada com
4 imunodeficiência, fraqueza e menor capacidade cicatricial (WORLD SMALL ANIMAL
5 VETERINARY ASSOCIATION, 2011; FREEMAN, 2012; FABRETTI et al., 2014; COHEN
6 et al., 2015). Em uma pesquisa, cães hospitalizados portadores de doenças variadas, com EMM
7 1 e 2, tiveram taxa de óbito de 50% e 53,85%, respectivamente (FABRETTI et al., 2014).

8 9 2.4.1.5 Pele e pelagem

10
11 A pele é o órgão mais extenso do corpo e é metabolicamente muito ativo.
12 Qualquer excesso ou deficiência de nutrientes pode se manifestar na pele e pelagem, embora as
13 alterações clínicas sejam tardias, ocorrendo após meses. É sugestiva de desnutrição: pelagem
14 opaca, descamativa, alopecica ou áspera (WATSON, 1998; LLOYD & MARSCH, 1999;
15 ROUDEBUSH & SCHOENHERR, 2010; SASEENDRAN et al., 2016).

16 Apesar disso, em uma pesquisa realizadas com cães hospitalizados, não foi
17 encontrada associação do EN com o aspecto da pele e pelagem, sendo concluído que não são
18 bons indicadores do EN (FABRETTI, 2013).

19 20 2.4.2 Avaliação Laboratorial

21
22 Na avaliação do EN, as determinações laboratoriais são usadas como
23 complemento dos dados de história, exame físico e medidas morfométricas. A principal
24 vantagem é fornecer medidas objetivas e quantitativas das alterações da condição nutricional,
25 embasando o diagnóstico de desnutrição e auxiliando na monitoração dos pacientes. Também
26 permite avaliar a eficácia das intervenções nutricionais (VANNUCCHI et al., 1996; MAICÁ &
27 SCHWEIGERT, 2008).

28 Na medicina humana, são empregadas determinações plasmáticas de ureia,
29 creatinina, minerais, vitaminas e, principalmente, de proteínas, como a TF, TTR e albumina
30 (VANNUCCHI et al., 1996; BHARADWAJ et al., 2016; HEJAZI et al., 2016; HURT &
31 MCCLAVE, 2016; THOMPSON & NOEL, 2017). A seguir, será descrito uma breve revisão
32 teórica dos exames complementares mais utilizados para avaliação do EN: hemograma,
33 colesterol, albumina, proteína total (PT), TF, TTR, capacidade total de ligação com o ferro

1 (CTLF), índice de saturação da transferrina (IST), proteína C reativa (PCR), lactato e ferro,
2 entre outros.

3 4 2.4.2.1 Eritrograma e leucograma

5
6 A associação entre desnutrição e anemia é comum, sendo mais frequente a
7 classificação normocítica e normocromica (BACH-NGOHOU et al., 1998; FONTOURA et al.,
8 2006; RABELO; ARNOLD; ALSUA, 2009; SANTOS et al., 2013; BALLY et al., 2016;
9 MCCLAVE et al., 2016). A hipocrômia, por diminuição da concentração de hemoglobina (HB)
10 também é possível e, normalmente, está associada a uma oferta de ferro inferior a demanda para
11 eritropoiese (FONTOURA et al., 2006; KISS et al., 2013; MCCLAVE et al., 2016). Algumas
12 causas de anemia, por fatores exclusivamente nutricionais, em humanos são: deficiência de
13 ferro (resultando em anemia microcítica hipocrômica), folato ou cobalamina (ANTUNES,
14 2010; PRINS, 2010; THAKUR et al., 2014).

15 Fabretti (2013) e Fabretti e colaboradores (2015) encontraram associação da
16 desnutrição com anemia e hipocrômia em cães internados, concluindo que estas variáveis
17 indicam desnutrição e que quanto mais grave for esta, mais intensa será a anemia e hipocrômia.

18 Em animais doentes é também possível a ocorrência de anemia por doença
19 inflamatória (frequentemente também associada à desnutrição) (ANTUNES, 2010; PRINS,
20 2010; RADAKOVICH et al., 2015). Radakovich, Santangelo e Olver (2015) estudaram a
21 relação da HB com o ferro sérico e mediadores inflamatórios em 56 cães e evidenciaram que a
22 hipohemoglobinemia está associada com inflamação. Foi notado significativo aumento da PCR
23 e dos leucócitos totais e um expressivo aumento na quantidade de alterações de neutrófilos e
24 monócitos em animais com baixos valores de HB; além da associação desta condição com
25 anemia ferropriva. Outros estudos acrescentam que a anemia e a redução da HB estão
26 associadas ao pior prognóstico dos pacientes hospitalizados (RABELO et al., 2009; BALLY et
27 al., 2016).

28 Os leucócitos periféricos e a contagem de linfócitos circulantes (CLC)
29 constituem as reservas imunológicas, indicando o potencial de defesa, que sofre interferência
30 do EN (ACOSTA et al., 2005; SAMPAIO & MANNARINO, 2007; BRUNETTO et al., 2007a;
31 OLIVEIRA et al., 2008; ONG et al., 2012; CORKINS et al., 2014; RYTTER, et al., 2014). É
32 possível observar linfopenia em humanos e cães gravemente enfermos e com desnutrição
33 proteico-energética (ACOSTA et al., 2005; SAMPAIO; FONTOURA et al., 2006,

1 MANNARINO, 2007; SAKER & REMILLARD, 2010; CUETA et al., 2012; ONG et al.,
2 2012).

3 No entanto, o uso da CLC tem valor limitado como indicador do EN, pois
4 sofre influência de vários fatores, como: infecções, uremia, acidose, hepatite, cirrose hepática,
5 trauma, queimaduras, hemorragias, cirurgias e tratamento com esteroides, imunossuppressores,
6 cimetidina, warfarina e anestésicos (JEEJEEBHOY, 2000; ACOSTA et al., 2005; OLIVEIRA;
7 ROCHA & SILVA, 2008; ONG et al., 2012; FABRETTI, 2013; CORKINS et al., 2014;
8 FABRETTI et al., 2015). Por outro lado, esse parâmetro tem valor para a estimativa do
9 prognóstico, sendo que variações (linfopenia ou linfocitose) estão associadas a maiores taxas
10 de complicações clínicas (ACOSTA et al., 2005; ONG et al., 2012; FABRETTI et al., 2014).

11

12 2.4.2.2 Colesterol Sérico

13

14 Outro parâmetro bioquímico utilizado como marcador do EN é o colesterol
15 sérico. Os valores de referência para a normalidade em cães é de 135 a 270mg/dL (KANEKO,
16 et al., 2008). Osorio e colaboradores (2012), evidenciaram valores de normalidade de 127,1 a
17 291,3 mg/dL.

18 Valores inferiores a 160 mg/dL podem indicar desnutrição, porém, alguns
19 pesquisadores não o consideram bom marcador, pois a hipocolesteronemia se manifesta apenas
20 tardiamente, limitando o seu uso como método de avaliação precoce do EN (SAMPAIO &
21 MANNARINO, 2007; ONG et al., 2012; FABRETTI, 2013, FABRETTI et al., 2015).

22 Porém, alguns trabalhos permitem concluir que o colesterol pode ser
23 empregado para avaliação do prognóstico de animais doentes, sendo sua redução
24 correlacionada com aumento da mortalidade e da permanência hospitalar (ACOSTA et al.,
25 2005; SAMPAIO & MANNARINO, 2007; ONG et al., 2012; CORKINS et al., 2014). Outras
26 pesquisas não evidenciaram essas associações (OLIVEIRA et al., 2008; FABRETTI, 2013;
27 FABRETTI et al., 2014). A hipocolesterolemia também pode ser observada na insuficiência
28 renal, na insuficiência hepática e na síndrome da má absorção intestinal (ACOSTA et al., 2005;
29 SAMPAIO & MANNARINO, 2007; ONG et al., 2012).

30

31 2.4.2.3. Proteínas séricas

32

33 Muitas variáveis séricas utilizadas como marcadoras do EN são Proteínas de
34 fase aguda (PFA). Estas são definidas como proteínas que sofrem variações na concentração

1 sérica (de pelo menos 25%) durante a inflamação, por influência de citocinas pró-inflamatórias
2 como IL-6, IL-1 e TNF- α (CUETO et al., 2012; BATTISTI et al., 2013; RUBIO & SCHMIDT,
3 2014; BARROSO, 2016).

4 Quando um organismo sofre lesão tecidual (seja por necrose, isquemia ou
5 infecção), os leucócitos são ativados e iniciam a produção de citocinas, IL, TNF- α e interferon
6 gama (SANTOS et al., 2003). Dentre essas, a IL-6 estimula, significativamente, a produção de
7 PFA pelos hepatócitos (SANTOS et al., 2003; CUETO et al., 2012; CARNEIRO, 2013). Essas
8 proteínas provocam alterações metabólicas, endócrinas, neurológicas, imunológicas e da
9 concentração de outras proteínas séricas, que visam coordenar a inflamação, com a finalidade
10 de eliminar agentes infecciosos e auxiliar no reparo tecidual (CARVALHO et al., 2008;
11 BARROSO, 2016).

12 As PFA positivas, isto é, cujo valores aumentam nas inflamações, auxiliam
13 na manutenção da homeostase e inibem a proliferação de microrganismo, antes mesmo da
14 evidência de leucocitose, síntese de imunoglobulinas ou do aparecimento de sinais clínicos,
15 como febre (CARNEIRO, 2013; BATTISTI et al., 2013; BARROSO, 2016). As principais PFA
16 positivas em cães são: PCR, amilóide A sérica, a haptoglobina e a alfa-1 glicoproteína ácida,
17 entretanto, as elevações das duas primeiras são mais expressivas (ECKERSALL; BELL, 2010;
18 BATTISTI et al., 2013; ECKERSALL; SCHMIDT et al., 2014; BARROSO, 2016). Portanto,
19 em organismos enfermos, a síntese de proteínas usuais é reduzida, sendo os aminoácidos
20 priorizados para produção das PFA positivas, para o sistema imunológico, reparação tecidual e
21 formação de cicatriz (MEGUID et al., 1981; BRUNETTO et al., 2007b; PEREIRA, 2007;
22 BARROSO, 2016).

23 Consequentemente, há diminuição nas concentrações séricas de albumina,
24 transferrina, transtirretina e proteína de ligação do retinol, denominadas de PFA negativas
25 (MEGUID et al., 1981; VANNUCCHI et al., 1996; PEREIRA, 2007; SKIPPER et al., 2012;
26 CACCIALANZA et al., 2013; CARNEIRO, 2013). Estas também são as marcadoras do EN
27 mais utilizadas, portanto, a mensuração isolada delas em animais doentes é menos específica
28 para diagnóstico de desnutrição (CARNEIRO, 2013). Para contornar esta situação, sugere-se a
29 mensuração conjunta com marcadores inflamatórios, tais como a PCR e o lactato (CYNOBER,
30 2009; CUETO et al., 2012; CARNEIRO, 2013; BARCELOS et al., 2014).

31 Outras proteínas séricas com meia-vida curtas, como o fibrinogênio e o fator
32 de crescimento 1 semelhante a insulina também podem ser utilizadas para avaliação do estado
33 proteico (CHANDLER & GUNN-MOORE, 2004; ACOSTA et al., 2005; SAMPAIO;
34 MANNARINO, 2007). Essas são também PFA e, consequentemente, podem estar alteradas

1 devido a doenças (THOMAS, 2000; CHANDLER & GUNN-MOORE, 2004). Há poucos
 2 estudos utilizando essas proteínas na avaliação do EN de cães e gatos (CHANDLER & GUNN-
 3 MOORE, 2004; MAULDIN & DAVIDSON, 2007).

4 As principais PFA descritas em cães estão listadas no quadro 2.6. Apresenta-
 5 se abaixo uma revisão teórica sobre as proteínas abordadas nesta pesquisa, sendo que a HB foi
 6 previamente discutida no tópico “2.3.2.1 Eritrograma e leucograma”.

7
 8 **Quadro 2.6** – Principais proteínas de fase aguda em cães:

PFA POSITIVAS	PFA NEGATIVAS
Amilóide A Sérica	Albumina
Alfa-1 Glicoproteína Ácida	Transferrina
Haptoglobina	Transtirretina
Fibrinogênio	Proteína Ligadora de Retinol
Ferritina	Antitrombina
Ceruloplasmina	Transcortina

9 **Fonte:** Elaboração do autor (2016).

10
 11 *2.4.2.3.1 Albumina e proteína total (PT)*

12
 13 A mensuração de proteínas séricas é amplamente utilizada para determinar o
 14 EN, os melhores marcadores laboratoriais do EN são proteínas, sendo a albumina a mais usada
 15 para esse fim (JEEJEEBHOY, 2000; ONG et al., 2012; ONG et al., 2014; BHARADWAJ et
 16 al., 2016). A albumina é a proteína plasmática mais abundante, compondo uma importante
 17 reserva proteica, sendo sua função principal transportar substâncias no sangue e tecidos, tais
 18 como ácidos graxos livres, aminoácidos, metais, cálcio, hormônios e bilirrubina, além de
 19 influenciar a regulação do pH sanguíneo, atuando como ânion (THRALL et al., 2015;
 20 BARROSO, 2016).

21 A mensuração da albumina é realizada por meio de método colorimétrico, por
 22 reação com o verde de bromocresol e a leitura em espectrofotômetro (JAIN, 1993). O valor
 23 sérico normal de albumina para cães é de 2,6 a 3,3 g/dL (KANEKO et al., 2008; SKIPPER et
 24 al., 2012) e indica as reservas proteicas viscerais, distintas das somáticas, representadas pela
 25 massa muscular esquelética. Isso é importante, pois pode haver redução das reservas proteicas
 26 viscerais, enquanto as reservas somáticas permanecem dentro dos limites normais

1 (VANNUCCHI et al., 1996; THOMAS, 2000). Acrescenta-se que o valor de normalidade para
2 PT em cães é de 5,4 e 7,1g/dL no soro e de 5,5 a 8,0 no plasma (KANEKO et al., 2008).

3 As principais desvantagens da utilização de albumina sérica como marcadora
4 nutricional são: possuir meia-vida longa, entre 18 a 20 dias em humanos (MCKONE et al.,
5 1985; VANNUCCHI et al., 1996; FONTOURA et al., 2006; SKIPPER et al., 2012; CORKINS
6 et al., 2014; MISHRA et al., 2016.) e de 8,2 dias no cão (MAULDIN & DAVIDSON, 2007); e
7 possuir grande reserva orgânica, sendo que a maior porção se encontra no meio extracelular
8 (MCKONE et al., 1985; VANNUCCHI et al., 1996; FONTOURA et al., 2006; OLIVEIRA et
9 al., 2008; BARROSO, 2016).

10 Além disso, quando o metabolismo está direcionado para o catabolismo,
11 como ocorre na desnutrição proteica, o fígado mantém a síntese da albumina (já que esse órgão
12 possui alta capacidade de sintetizá-la), mas diminui sua degradação (MCKONE et al., 1985). A
13 consequência é que os níveis séricos demoram a atingir valores abaixo da referência, a partir
14 do momento que o animal sofre jejum ou recebe um alimento nutricionalmente desequilibrado
15 (CHANDLER & GRECO, 1992; OLIVEIRA et al., 2008; CORKINS et al., 2014).

16 Em uma pesquisa, cinco Beagles foram submetidos a restrição calórica (de
17 50% da necessidade energética de restrição) por 14 dias, sem ser observado nenhuma variação
18 significativa na concentração sérica de albumina. Em outra pesquisa, foi comparado a
19 concentração média de albumina de 42 cães normoréticos com a de 22 cães hiporéticos (com
20 baixo ECC), sem ser encontrado variação significativa ($p>0,05$). Em síntese, esse marcador é
21 alterado apenas na desnutrição de longo prazo em humanos e em médio a longo prazo para cães,
22 ou seja, evidencia apenas a desnutrição em estágio avançado (NAKAJIMA, 2014).

23 A resposta à terapia nutricional também é lenta, em humanos, quando a
24 reserva da albumina é esgotada, pode demorar semanas para se restabelecer (VANNUCCHI et
25 al., 1996; OLIVEIRA et al., 2008; SKIPPER et al., 2012; CORKINS et al., 2014). Em medicina
26 veterinária, Nakajima e colaboradores (2014) analisaram a variação da albumina sérica em 21
27 cães desnutridos recebendo suporte nutricional (entre 8-30 dias) e não notaram diferenças
28 significantes entre os valores pré e pós o suporte (antes: média de 2,8 g/dL, após: 3 g/dL,
29 $p=0,57$) e, nos animais em que a albumina aumentou, não foram notadas associações com
30 aumento de peso ($p=0,46$).

31 Outro agravante é que a albumina é muito influenciada por fatores não
32 nutricionais, que alteram rapidamente seus valores (DAVIS et al., 2012; CARNEIRO, 2013).
33 A desidratação, por exemplo, é a principal causa de elevação de sua concentração sérica
34 (CHANDLER & GUNN-MOORE, 2004; TORRES FILHO, 2008). Ademais, como se trata de

1 PFA negativa, seus valores séricos diminuem na inflamação, por redução da sua síntese
 2 hepática, decorrente da ação de citocinas pró-inflamatórias, além da sua saída para espaços
 3 extravasculares, por consequência do aumento da permeabilidade vascular (PEREIRA &
 4 BURINI, 1992; CORREA et al., 2002; CÉRON et al., 2005; DAVIS et al., 2012; CARNEIRO,
 5 2013).

6 O quadro abaixo (Quadro 2.7) resume as principais causas de redução na
 7 concentração sérica de albumina (MCPHERSON, 1999; SITGES-SERRA; FRANCH-ARCAS,
 8 2001; TORRES FILHO, 2008; MCTAGGART & KEARNEY, 2012; THRALL et al., 2015):

9
 10 **Quadro 2.7** – Principais causas de redução na concentração sérica de albumina.

CAUSAS DE REDUÇÃO DA ALBUMINA	MECANISMO DE AÇÃO
Desnutrição proteica*	Ingestão proteica insuficiente, reduzida absorção intestinal ou perda acentuada de proteínas nas fezes, urina ou pele lesionada
- Neoplasias malignas - Hiporexia/Anorexia - Insuficiência Cardíaca Congestiva - Inflamação/ Infecção crônica	Catabolismo proteico crônico
Inflamação aguda	Diminuição da síntese hepática ou deslocamento da albumina para espaços extravasculares
Choque séptico	
Doenças Intestinais - Parasitismo - Enterite perdedora de proteínas* - Síndrome da má-absorção Intestinal	Diminuição da absorção de proteínas pela mucosa intestinal
Doença renal - Síndrome nefrótica* - Glomerulonefrite crônica	Perda crônica de proteínas na urina
Hepatopatias crônicas	Redução da síntese de albumina
Queimaduras cutâneas extensas	Perda elevada de proteínas plasmáticas por meio da pele lesionada
Hipertireoidismo	Diminuição da absorção de proteínas pela mucosa intestinal, oriunda da redução do tempo de trânsito intestinal
Uso de glicocorticoides	Aumento do catabolismo proteico e uso dos aminoácidos liberados para gliconeogênese

11 **Fonte:** Elaboração do autor (2016).

12 * a concentração sérica da albumina, nesses casos, costuma ser muito baixa.

13

1 Dentre as causas infecciosas de hipoalbuminemia, pode-se citar a erliquiose
2 canina, leishmaniose visceral e a cinomose (NOGUEIRA et al., 2002; SILVA et al., 2005;
3 KATAOKA et al., 2006; SILVA et al., 2011; FREITAS et al., 2012; COELHO, 2015).

4 Adicionalmente, em pacientes com choque séptico, a saída da albumina para
5 o espaço extravascular pode ter um aumento da ordem de 300%, superando em muito a taxa de
6 síntese (FLECK et al., 1985; CORREA, et al., 2002).

7 Um estudo, para avaliar a acurácia de alguns marcadores de desnutrição,
8 mensurou a albumina e PT, entre outras proteínas séricas de crianças (BENJAMIN, 1989;
9 ASSEM et al., 1994). Foram envolvidos 15 indivíduos desnutridos e 10 bem nutridos, estes
10 compondo o grupo controle. Nesse estudo, não foram evidenciadas diferenças significativas nas
11 concentrações de PT e de albumina sérica entre os grupos; resultados semelhantes foram
12 obtidos em outras pesquisas (BENJAMIN, 1989; ASSEM et al., 1994).

13 Em síntese, a albumina e PT são marcadoras de desnutrição proteica pouco
14 sensíveis, sendo a mensuração da albumina inadequada tanto para diagnóstico quanto para
15 acompanhamento do EN (SITGES-SERRA & FRANCH-ARCAS, 2001; CHANDLER &
16 GUNN-MOORE, 2004; ACOSTA et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2008; SKIPPER et al., 2012;
17 CORKINS et al., 2014). Diversos autores afirmam que a hipoproteinemia e hipoalbuminemia
18 são marcadoras de desnutrição proteica válidas apenas quando esta é grave e crônica
19 (VANNUCCHI et al., 1996; FONTOURA et al., 2006; SAKER & REMILLARD, 2010;
20 SKIPPER et al., 2012; FABRETTI, 2013; FABRETTI et al., 2015; MCCLAVE et al., 2016).

21 Por outro lado, são boas indicadoras de lesão, inflamação e estresse
22 metabólico. Em especial, a albumina é considerada marcadora sensível de morbidade,
23 mortalidade e tempo de hospitalização, sendo que, quanto mais grave é a doença, menor é a
24 concentração de albumina e pior é o prognóstico (HARDIE et al., 1995; JEEJEEBHOY, 2000;
25 HIGGINS et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2008; ONG et al., 2012; FABRETTI, 2013;
26 CORKINS et al., 2014; FABRETTI et al., 2014).

27 Alguns autores observaram que pessoas com anorexia nervosa por tempo
28 prolongado possuem, em geral, concentrações normais de albumina, mesmo com desnutrição
29 clínica óbvia. Esse dado reforça que a hipoalbuminemia é mais associada como marcadora de
30 gravidade de EI do que marcadora de desnutrição (GUPTA et al., 2011).

31 Em um trabalho utilizando 20 cães, Nakajima e colaboradores (2014) notaram
32 que cães com concentrações de albumina inferiores ao normal (<2,6 g/dL) tiveram uma taxa de
33 sobrevivência de apenas 18%, após 60 dias, muito inferior à taxa de sobrevivência de 78% dos
34 animais que tinham normoalbuminemia (p=0,02).

1 Como os processos inflamatórios podem alterar o perfil das proteínas séricas
2 em animais doentes, é recomendado a avaliação do estado inflamatório em conjunto com as
3 dosagens de proteínas, para interpretação do EN. É muito utilizada para esta finalidade a PCR
4 (CARNEIRO, 2013; BHARADWAJ et al., 2016; COLOMBO et al., 2016).

5 Uma análise que auxilia no reconhecimento de alterações da concentração da
6 albumina por processo inflamatório/infeccioso é a Razão albumina/globulina (R:A/G)
7 (GONZÁLEZ et al., 2001; CARNEIRO, 2013). Quando existe elevação da albumina sérica
8 com R:A/G normal, suspeita-se de desidratação, pois ambas frações proteicas, apesar de
9 estarem com concentrações séricas elevadas, permanecem equilibradas em seus aumentos
10 (CARNEIRO, 2013). Por outro lado, quando a R:A/G está reduzida, suspeita-se de processos
11 inflamatórios, pela predominância da fração globulinas sobre a albumina (CARNEIRO, 2013).

12 13 2.4.2.3.2 *Transferrina (TF)*

14
15 A TF, também conhecida como siderofilina, é a principal proteína (beta1-
16 globulina) responsável pelo transporte do ferro no plasma e no líquido extracelular e é a segunda
17 proteína marcadora de desnutrição mais avaliada na medicina humana (VANNUCCHI et al.,
18 1996; EL-SAYED, 1998; ACOSTA, 2005; MOTTA, 2009; ONG et al., 2012; SKIPPER et al.,
19 2012; ABRAMOVITC et al., 2014; INGENBLEEK & BERNSTEIN, 2015). Quando não está
20 ligada ao ferro, é denominada de apotransferrina (ANDREWS, 2010). Sua síntese e
21 metabolização ocorrem principalmente no retículo endoplasmático rugoso do hepatócito, mas
22 também nos macrófagos do tecido linfóide, nas glândulas salivares e mamas e nos ovários e
23 testículos (EL-SAYED, 1998; ALENCAR et al, 2002; ACOSTA, 2005; ONG et al., 2012;
24 SKIPPER et al., 2012; INGENBLEEK & BERNSTEIN, 2015).

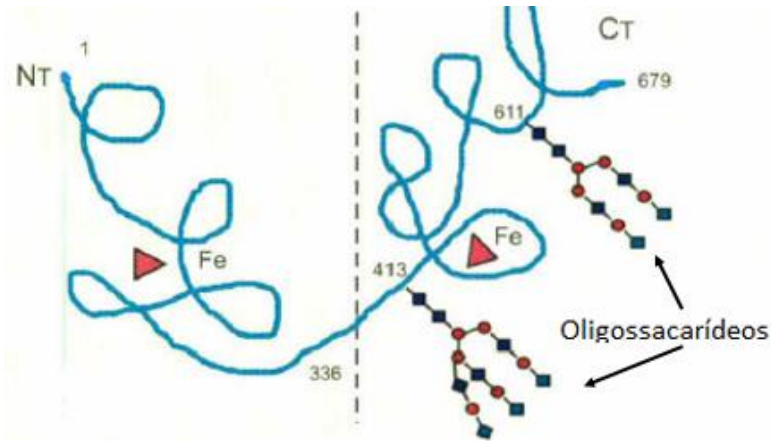
25 É constituída por uma única cadeia polipeptídica, com massa molecular de 78
26 KDa (quilo Dáltons), que contém 679 aminoácidos e atua se ligando ao ferro no intestino, o
27 transportando para medula óssea e outros tecidos (WORWOOD, 1996; ALENCAR et al, 2002;
28 BRUNETTO et al., 2007a; SMITH, 2008; MOTTA, 2009).

29 A molécula de transferrina possui duas metades globulares com elevado grau
30 de homologia: os domínios N-terminal (resíduos de aminoácidos 1-336) e C-terminal (resíduos
31 337-679), que possuem um sítio de ligação para o ferro cada um (BAKER & LINDLEY, 1992;
32 WORWOOD, 1996; ALENCAR et al, 2002; SMITH, 2008). Essa estrutura molecular permite
33 que cada mol de TF carregue dois moles de ferro (BAKER & LINDLEY, 1992; YAMANISHI
34 & IWATANI, 2003; SZÓKE, 2012; INGENBLEEK & BERNSTEIN, 2015). Porém, em

1 condições normais, apenas 1/3 dos sítios de ligação com o ferro são ocupados (ANDREWS,
 2 2010; VEENA et al., 2013). Adicionalmente, o domínio C-terminal se acopla com duas cadeias
 3 de oligossacarídeos (resíduos 413 e 611) (Figura 2.1) (BAKER & LINDLEY, 1992;
 4 WORWOOD, 1996; ALENCAR et al, 2002; SMITH, 2008).

5

6 **Figura 2.1**– Estrutura molecular da transferrina.



7

8 **Fonte:** Worwood (1996) (adaptado).

9 **Legenda:** Fe: Ferro.

10

11 A ligação do ferro à TF requer um íon carbonato ou bicarbonato, dessa forma,
 12 o ferro fica fortemente ligado a TF em pH neutro, mas não em pH ácido, situação em que ocorre
 13 a liberação do bicarbonato para atuar como tampão (WORWOOD, 1996; ALENCAR et al,
 14 2002; SMITH, 2008).

15 Paralelamente, como o ferro é substrato metabólico para bactérias, costuma
 16 ser transportado ligado à TF para torná-lo indisponível para esses patógenos. Este é um
 17 mecanismo de defesa importante do organismo (BRUNETTO et al., 2007; RYTTER et al.,
 18 2014). Outra vantagem é que a ligação com a TF torna o ferro mais solúvel no plasma. Além
 19 do mais, o ferro sérico livre pode ser tóxico para o organismo, ressaltando a importância de sua
 20 ligação com transportadores (GUNTHER, 2008; CANÇADO, 2010; NAIGAMWALLA et al.,
 21 2012; MILLER, 2013). Em um organismo hígido, essencialmente todo o ferro circulante está
 22 ligado a TF (ALENCAR et al, 2002; GUNTHER, 2008; NAIGAMWALLA et al., 2012).

23 A transferrina libera, para o metabolismo, somente um dos dois átomos de
 24 Fe^{3+} ligados a ela, este é, em seguida, reduzido para Fe^{2+} e direcionado para reações de formação
 25 de hemoglobina (medula óssea), ferritina (nos órgãos hematopoiéticos), mioglobina
 26 (músculos), citocromos e enzimas heme (todas as células), além de ser enviado para excreção
 27 no suor e na bile (CARNEIRO, 2013; ABRAMOVITC et al., 2014).

1 A TF também participa diretamente da entrada do ferro nas células, a
 2 interação da TF com seus receptores na membrana citoplasmática é fundamental para a
 3 internalização do íon por endocitose (ALENCAR et al, 2002; SMITH, 2008). Dentro do
 4 endossoma, o pH ácido (aproximadamente 5,5) resulta na separação do ferro e da TF, sendo a
 5 proteína exportada novamente para o meio extracelular, onde pode-se ligar a novas moléculas
 6 de ferro (ALENCAR et al, 2002; SMITH, 2008).

7 As principais vantagens do uso da TF como marcador do EN é que ela possui
 8 meia vida curta, em humanos, de 8,8 a 10 dias, e uma reserva orgânica menor que a albumina,
 9 sendo a maior parte intravascular (EL-SAYED, 1998; VEENA et al., 2013; NAKAJIMA,
 10 2014). Essas características fazem seus níveis séricos decaírem mais rapidamente na privação
 11 alimentar do que a albumina, a tornando mais sensível como marcadora de desnutrição
 12 (RAGUSO et al., 2003; FUHRMAN et al., 2004; NAKAJIMA, 2014; MISHRA et al., 2016).
 13 Em medicina veterinária, há poucas pesquisas associando a concentração sérica de TF (CSTF)
 14 com o EN (NAKAJIMA, 2014).

15 A principal desvantagem é não ser específica para a condição nutricional,
 16 portanto não deve ser analisada de forma individual para esse propósito (EL-SAYED, 1998;
 17 ACOSTA, 2005; ONG et al., 2012; INGENBLEEK & BERNSTEIN, 2015; MISHRA et al.,
 18 2016). A figura a seguir (Quadro 2.8) descreve os principais fatores que influenciam a CSTF:

20 **Quadro 2.8** – Principais fatores que influenciam a concentração sérica de transferrina (CSTF):

AUMENTO DA CSTF	DIMINUIÇÃO DA CSTF
Transfusões sanguíneas	Desnutrição
Anemia Ferropriva	Cirrose Hepática
Hepatites agudas	Inflamação aguda e crônica
Gestação	Neoplasias
	Enteropatias perdedoras de proteína
Hiperestrogenismo	Síndrome Nefrótica
	Leucemia

21 **Fonte:** Elaboração do autor (2016).

22
 23 Como a CSTF aumenta nas transfusões sanguíneas e na anemia ferropriva,
 24 essas situações invalidam o uso da TF como marcador do estado nutricional (VANNUCCHI et
 25 al., 1996; EL-SAYED, 1998; ACOSTA, 2005; ONG et al., 2012; SKIPPER et al., 2012;
 26 VEENA et al., 2013). Além disso, como ela diminui em inflamações (é uma PFA negativa),

1 costuma estar associada inversamente a PCR (FLECK, 1989; FUHRMAN et al., 2004;
2 SANTOS et al., 2013; NAKAJIMA et al., 2014; RUBIO & SMITH, 2014; INGENBLEEK &
3 BERNSTEIN, 2015).

4 Adicionalmente, baixas CSTF estão relacionadas a menores taxas de
5 sobrevivência em pacientes humanos (VEENA et al., 2013; RANGEL et al., 2014;
6 INGENBLEEK & BERNSTEIN, 2015; TACKE et al., 2016). Por outro lado, o aumento de sua
7 concentração sérica em até 4-5 dias de tratamento nutricional é um indicador de bom
8 prognóstico (REDDY et al., 1970).

9 Atualmente, a mensuração direta da transferrina sérica canina por meios
10 imunológicos é possível, mas, exige *kits* específicos para a espécie, sendo onerosa e pouco
11 disponível nos laboratórios clínicos (ALENCAR et al, 2002). Mesmo na medicina humana, as
12 avaliações por esses métodos não estão completamente padronizados e há grande variação dos
13 resultados, dependendo da técnica utilizada (GROTTO, 2010; VEENA et al., 2013;
14 BHARADWAJ et al., 2016).

15 Dentre as poucas pesquisas com TF realizadas em cães com esses métodos,
16 destaca-se o estudo de 13 Beagles hígidos, no Centro de Medicina Veterinária da Universidade
17 de Tokyo, para a determinação dos valores de referência dessa proteína. A CSTF foi dosada por
18 ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) com *kits* específicos para a espécie. O valor de
19 referência observado foi de 180-300 mg/dL (NAKAJIMA, 2014), enquanto para humanos esse
20 intervalo é entre 160-360 mg/dL, ou seja, similar (WINKLER et al., 1989; KANEKO et al.,
21 2008).

22 Após essa determinação, cinco cães foram submetidos a mudanças na
23 densidade calórica dietética, para observação da influência sobre a TF. Após uma restrição
24 calórica de 50% da NER por 14 dias, observou-se que a CSTF começou a decair quase de
25 maneira imediata, alcançando o nadir entre sete a 10 dias, porém, nunca ficando abaixo dos
26 valores de referência e voltando a subir assim que a densidade energética oferecida foi
27 normalizada (NAKAJIMA, 2014). O autor concluiu que a CSTF pode ser utilizada como
28 marcadora do EN, refletindo as variações ocorridas nas 1-2 semanas precedentes a mensuração
29 (NAKAJIMA et al., 2012; NAKAJIMA, 2014).

30 Em um outro trabalho, 64 cães com doenças gastrointestinais foram
31 estudados, destes 42 eram normoréticos e 22 hiporéticos. No grupo de normoréticos, a CSTF
32 média foi de 200 mg/dL (método ELISA) enquanto no grupo de hiporéticos foi de 130 mg/dL;
33 a variação foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Os autores concluíram que CSTF abaixo

1 da normalidade tem sensibilidade e especificidade para indicar hiporexia de 57% e 82%,
2 respectivamente (NAKAJIMA, 2014).

3 Em outra pesquisa, Nakajima e colaboradores (2014) estudaram 21 cães
4 referidos ao Centro de Medicina Veterinária da Universidade de Tokyo, que estavam em
5 anorexia por três ou mais dias. Esses pacientes receberam suporte nutricional enteral ou
6 parenteral durante a hospitalização (período de 8-30 dias), sendo monitorado o peso, ECC e as
7 concentrações de albumina e TF antes e após o tratamento. (NAKAJIMA et al., 2014). A CSTF
8 e a albumina sérica foram mensuradas pela mesma metodologia supracitada. O objetivo foi
9 avaliar as relações entre o suporte nutricional e a CSTF, sendo que esses cães não possuíam
10 hepatopatas ou efusões. Antes do tratamento nutricional, a CSTF média dos animais estava
11 abaixo dos valores de referência (150 mg/dL), tornando-se normal após (190 mg/dL); 66,7%
12 dos animais que tiveram aumento na CSTF também ganharam peso. Tais variações foram
13 estatisticamente significativas ($p < 0,05$) (NAKAJIMA et al., 2014).

14 Na mesmo estudo, foi também analisado as relações da CSTF com
15 prognóstico, analisando a sobrevivência dos animais por 60 dias. Para tal, foi optado por
16 considerar apenas os cães com doença intestinal inflamatória (DII) crônica, diagnosticadas por
17 exame histopatológico ($n=20$). Foi notado melhor prognóstico em cães com valores normais
18 (>180 mg/dL) de TF após o tratamento nutricional (sobrevivência de 78%) do que naqueles
19 com valores reduzidos após o suporte (sobrevivência de 18%) ($p=0,01$). Em suma, os autores
20 concluíram que a CSTF é marcadora do sucesso do tratamento nutricional e prognóstico em
21 cães (NAKAJIMA et al., 2014).

22 Uma alternativa confiável e menos custosa para o estudo da TF é determiná-
23 la indiretamente por meio da capacidade total de ligação com o ferro (CTLF), analisada por
24 testes colorimétricos muito mais acessíveis (SMITH, 2008; PIRES et al., 2011;
25 ABRAMOVITC et al., 2014; BOHN, 2015). Após a dosagem da CTLF, a TF é inferida pela
26 seguinte fórmula (YAMANISHI & IWATANI, 2003; SZŐKE, 2012; CARNEIRO, 2013):

$$27 \quad TF \text{ (mg/dL)} = CTLF \times 0,7$$

28 Uma pesquisa nacional avaliou o valor médio de TF em 120 cães hípidos das
29 raças Beagle, Pastor Alemão, Rottweiler e Retriever do Labrador (30 cães machos entre três à
30 12 meses, 30 cães machos entre 13 meses à oito anos, além de fêmeas, não gestantes ou em
31 estro, na mesma proporção por faixa etária), obtida indiretamente por cálculo utilizando a
32 CTLF. Os valores médios foram de 240,4 à 287,7 mg/dL para animais de três à 12 meses e de
33 228,5 à 291,1 mg/dL para animais de 13 meses à 8 anos (PIRES et al., 2011), valores próximos
34 dos obtidos pela mensuração por ELISA.

1
2 *2.4.2.3.2.1 capacidade total de ligação com o ferro (CTLF) e índice de saturação da*
3 *transferrina (IST)*

4
5 A CTLF indica a quantidade máxima de ferro que a TF sérica pode
6 transportar, quando todos os sítios de ligação (ferro-TF) estão ocupados (YAMANISHI &
7 IWATANI, 2003; MOTTA, 2009; ANDREWS, 2010; SZŐKE, 2012; ABRAMOVITC et al.,
8 2014). É importante ressaltar que, em condições normais, apenas 1/3 dos sítios de ligação da
9 TF com ferro estão ocupados (ALENCAR et al, 2002; GROTO, 2010; SZŐKE, 2012).

10 Atualmente, os imunoenaios que determinam diretamente a TF em humanos,
11 evidenciaram boa correlação entre os níveis de TF e a CTLF (YAMANISHI et al., 2002;
12 YAMANISHI & IWATANI, 2003; SZŐKE, 2012).

13 Um dos métodos de mensuração da CTLF (indireto) baseia-se na adição de
14 uma excessiva (e pré-determinada) quantidade de ferro ao soro do paciente no pH de 7,5, para
15 que todos os sítios de ligação (ferro-TF) sejam ocupados. Neste pH, apenas o ferro não ligado
16 a TF está livre para reagir ao cromógeno e ser medido, a diferença entre o ferro administrado e
17 o não ligado é a CTLF (ALENCAR et al, 2002; YAMANISHI & IWATANI, 2003;
18 ANDREWS, 2010). Em outro método (direto), um excesso de ferro é adicionado ao soro em
19 pH 8,0 (ou mais), após, os sítios de ligação (ferro-TF) estarem saturados, o excesso de ferro é
20 removido e mensura-se apenas o ferro ligado (ANDREWS, 2010).

21 Pelo fato da transferrina poder ligar uma quantidade maior de ferro do que a
22 que está presente no soro, não há ferro livre circulante em condições de hígidez (ALENCAR et
23 al, 2002; SZŐKE, 2012). Em termos laboratoriais, isso significa que a CTLF é maior do que o
24 ferro sérico e a diferença entre eles foi denominada de capacidade latente de ligação do ferro
25 (CLLF) (ALENCAR et al, 2002; YAMANISHI & IWATANI, 2003; SZŐKE, 2012):

$$26 \quad CLLF = CTLF - \text{Ferro Sérico}$$

27 A CLLF tem valores entre 170 a 222 µg/dL em cães normais (KANEKO et
28 al., 2008). Pires e colaboradores (2011) observaram valores de normalidade de 194,7 a 257,3
29 µg/dL.

30 O valor de referência estabelecido para a CTLF em cães é 282-386 µg/dL
31 (COELHO et al., 2006; KANEKO et al., 2008). Antunes (2010), em uma pesquisa com 150
32 cães machos e fêmeas, de diferentes raças, idades e sob manejos nutricional e sanitário distintos,
33 evidenciaram uma média de CTLF sérico de 310,8 µg/dL, determinados por meio de
34 espectrometria de absorção atômica. Outra pesquisa nacional mensurou esse parâmetro em 120

1 cães hígdidos, os valores médios foram de 343,4 à 411,5 µg/ dL em animais de três à 12 meses
2 e de 326,4 à 415,8 µg/ dL para animais de 13 meses à 8 anos (PIRES et al., 2011).

3 A CTLF varia nas desordens do metabolismo do ferro. O quadro abaixo
4 (Quadro 2.9) representa os principais fatores que podem influenciar o ferro sérico e CTLF, em
5 comparação de concentrações séricas:

6

7 **Quadro 2.9** – Principais fatores que influenciam a concentração sérica do ferro e a capacidade
8 total de ligação com ferro (CTLF).

SITUAÇÕES CLÍNICAS	FERRO SÉRICO	CTLF
Deficiência de ferro	↓	↑
Excesso de ferro	↑	↓
Desnutrição	Variável	N ↓
Inflamação crônica	↓	N ↓
Anemia de doença Crônica	↓	N ↓
Neoplasias	↓	N ↓
Anemia hemolítica	↑	N ↓
Gestação tardia	↓	↑
Hepatites Agudas	↑	↑

9 **Fonte:** Elaboração do autor (2016).

10 **Legenda:** ↓ = diminuição; ↑ aumento; N = normal.

11

12 Clinicamente, a mensuração desta variável pode ser útil, pois, permite a
13 extrapolação indireta da TF, além de aumentar na deficiência de ferro e diminuir em processos
14 inflamatórios, o que pode ajudar a diferenciar as duas situações quando a concentração sérica
15 de ferro é baixa (COOK, 2003; ANDREWS, 2010; ANTUNES, 2010; NAIGAMWALLA et
16 al., 2012). Porém, pode se encontrar dentro da faixa de normalidade quando ambas, inflamação
17 e deficiência, coexistirem (COOK, 2003; ANTUNES, 2010; NAIGAMWALLA et al., 2012).

18 Outro parâmetro que se relaciona com o transporte do ferro é a porcentagem
19 de saturação da transferrina (IST), que indica a porcentagem dos sítios de ligação ferro-TF que
20 estão ocupados, ou seja, a proporção de TF que está carreando ferro (GUNTHER, 2008;
21 ANDREWS, 2010; GROTTTO, 2010).

22

$$\text{Saturação da transferrina (\%)} = 100 \times \frac{\text{Ferro}}{\text{CTLF}}$$

Os valores de referência estabelecidos para normalidade de IST em cães é de 20% a 60%, com média de 33% (ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013). Adicionalmente, uma pesquisa evidenciou como valores de normalidade de 24,8% a 47,3% para cães jovens (três à 12 meses) e de 34,8% à 46,1% em adultos (acima de 12 meses) (PIRES et al., 2011). Coelho e colaboradores (2006) evidenciaram valores de normalidade entre 30,63% e 66,55% e Carneiro (2013), valores entre 44,72% a 64,86%, ambos em cães hígdos.

Clinicamente, o aumento dos seus valores sugere hemólise ou sobrecarga de ferro, enquanto sua redução pode ter causas muito variadas relacionadas a deficiência de ferro orgânico (DFO) (GUNTHER, 2008; GROTTTO, 2010; ERNEST et al., 2013; ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013). Além disso, o IST pode ser reduzido em presença de infecções (ANTUNES, 2010; GROTTTO, 2010; ERNEST et al., 2013; ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013).

2.4.2.3.3 *Transtirretina (TTR)*

A transtirretina ou TTR (*Trasporter of Tiroxine and Retinol*) é uma proteína globular plasmática não glicosilada, tetramérica de 55 kDa, composta por quatro subunidades idênticas de 127 resíduos de aminoácidos, arranjados em oito fitas β , denominadas por letras de A a H (Figura 2.2) (BLAKE et al., 1978; SILVA, 2008). Os monômeros de TTR organizam-se em dímeros através de ligação de hidrogênio entre as fitas HH' e FF' (Figura 2.3) (DAMAS et al., 2000).

Figura 2.2 – Estrutura terciária do monômero da transtirretina.

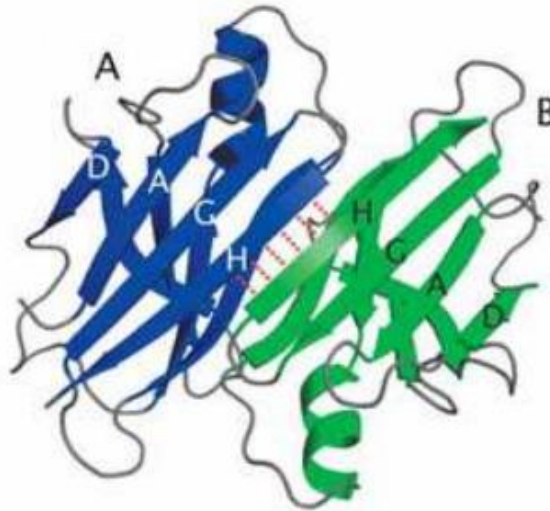


1 **Fonte:** Silva (2008).

2

3

4 **Figura 2.3** – Dímeros de transtirretina unidos por ligações de hidrogênio entre as fitas HH'.



5

6 **Fonte:** Silva (2008).

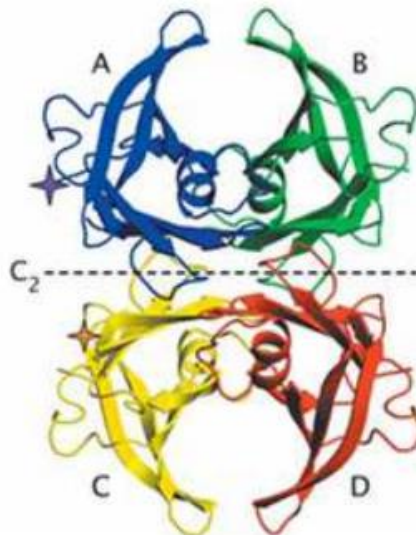
7

8 Estes dímeros associam-se para formar tetrâmeros (Figura 2.4), assumindo
9 formato de ampulheta (JIANG et al., 2001). No tetrâmero, existem dois canais internos onde
10 ocorre a ligação de moléculas do hormônio tiroxina (T4) (SILVA, 2008).

10

11 **Figura 2.4** – Tetrâmero de transtirretina.

12



13

14 **Fonte:** Silva (2008).

1 Os principais locais de produção dessa proteína são o fígado e plexo coroide,
2 e em menor escala o epitélio pigmentar da retina e o saco vitelínico no endoderma (ANDO et
3 al., 2005; SILVA, 2008; CACCIALANZA et al., 2013).

4 A TTR também é conhecida como pré-albumina, apesar disso, não se trata de
5 um precursor da albumina, sendo assim denominada por se concentrar imediatamente antes da
6 albumina na eletroforese de proteínas (JEEJEEBHOY, 2000; LOGAN, 2003; ACOSTA, 2005;
7 TEMPEL et al., 2015).

8 Trata-se de uma proteína transportadora. O retinol é a forma ativa da vitamina
9 A e é transportado pela PLR (COLON et al 1992; ALMEIDA et al. 1996; JEEJEEBHOY, 2000;
10 LOGAN, 2003; ACOSTA, 2005; JOHNSON, 2007; DAVIS et al., 2012; TEMPEL et al., 2015).
11 Essa união facilita sua solubilização no plasma e, conseqüentemente, seu transporte até os
12 órgãos alvos (ALMEIDA, 2010). A TTR se liga a PLR, estabilizando a união do retinol com
13 seu transportador e impedindo sua perda durante a filtração glomerular (COLON et al 1992;
14 ALMEIDA et al. 1996; ALMEIDA, 2010; MISHRA et al., 2016).

15 Adicionalmente, a TTR também transporta cerca de 10-15% do hormônio
16 tiroxina (o restante circula ligado a globulina transportadora de tiroxina) (JEEJEEBHOY, 2000;
17 LOGAN, 2003; ACOSTA, 2005; JOHNSON, 2007; DAVIS et al., 2012). Por outro lado, no
18 fluido cérebro espinhal, a tiroxina é transportada quase que exclusivamente pela TTR
19 (BAURES et al., 1998). Após sua vida útil, é parcialmente catabolizada nos rins
20 (JEEJEEBHOY, 2000; LOGAN, 2003; ACOSTA, 2005).

21 Em humanos, sua concentração sérica normal é de 0,2 mg/mL
22 (aproximadamente 3,5 μ M) e de 0,017 mg/mL no líquido cérebro espinhal (LAI et al.,1996).
23 Ainda não há valores de referência estipulados para a espécie canina.

24 A TTR tem sido considerada por muitos pesquisadores como o melhor
25 marcador de desnutrição proteica, devido à sua meia-vida curta, de aproximadamente 48 horas
26 e por existir pouca reserva orgânica (LOGAN, 2003; DAVIS et al., 2012; CACCIALANZA et
27 al., 2013; MISHRA et al., 2016.). Sendo assim, seu nível sérico diminui poucos dias após a
28 diminuição da ingestão alimentar, evidenciando a desnutrição proteica de forma bastante
29 precoce, o que não ocorre com a albumina. Adicionalmente, sua concentração se eleva
30 rapidamente quando o animal consome uma dieta adequada, dessa forma, também é útil para
31 avaliar o sucesso de uma terapia nutricional (LOGAN, 2003; DAVIS et al., 2012).

32 Seus níveis séricos podem diminuir também em situações não relacionadas
33 ao EN, como nas infecções, insuficiência hepática grave, traumatismos, doenças tireoidianas,
34 síndrome nefrótica, choque hemorrágico agudo, hemodiluição por fluidoterapia excessiva,

1 ascite, deficiência de zinco, juventude ou senescência (JEEJEEBHOY, 2000; FUHRMAN,
2 2004; ACOSTA, 2005; DAVIS et al., 2012; PIECHOTTA et al., 2012; CACCIALANZA et al.,
3 2013).

4 A TTR é uma PFA negativa, ou seja, tem suas concentrações reduzidas
5 também em processos inflamatórios (CALAMITA; BURINI, 1993; DAVIS et al., 2012;
6 PIECHOTTA et al., 2012; CACCIALANZA et al., 2013). Isso é decorrente da inibição de sua
7 síntese gerada pela ação de citocinas pró-inflamatórias e pelo aumento da permeabilidade
8 vascular, que provoca extravasamento delas para fora dos vasos sanguíneos (CALAMITA &
9 BURINI, 1993; CORREA et al., 2002; PIECHOTTA et al., 2012). Além disso, como uma de
10 suas funções é inibir a produção de IL-1 pelos monócitos e macrófagos, não seria compatível
11 sua presença na inflamação (GABAY & KUSHNER, 1999). Esta é a causa não nutricional mais
12 importante de redução da concentração de TTR (CYNOBER, 2009; DAVIS et al., 2012). Por
13 outro lado, seus níveis podem aumentar na insuficiência renal, pela redução da sua excreção e
14 no tratamento com glicocorticoides (JEEJEEBHOY, 2000; ACOSTA, 2005).

15 Como a inflamação sistêmica altera a concentração sérica de TTR
16 significativamente, recomenda-se sua avaliação concomitantemente a um marcador do estado
17 inflamatório, frequentemente a PCR (CORREA et al., 2002; CYNOBER, 2009; DAVIS et al.,
18 2012; CACCIALANZA et al., 2013). Dessa forma, a TTR terá credibilidade para determinar o
19 EN se a PCR estiver com valores normais (CYNOBER, 2009; DAVIS et al., 2012). São
20 possíveis as seguintes interpretações clínicas (Quadro 2.10):

21

22 **Quadro 2.10** – Interpretação clínica sobre as concentrações séricas de transtirretina e proteína
23 C reativa.

INTERPRETAÇÃO CLÍNICA	ACHADOS LABORATORIAIS
Desnutrição	PCR normal e diminuição da TTR
Melhora do EN	PCR normal e normalização da TTR
Estado inflamatório	PCR elevada e redução da TTR
Redução da inflamação	PCR baixa e normalização da TTR

24 **Fonte:** Cynober (2009).

25

26 As causas não relacionadas a desnutrição citadas influenciam a concentração
27 da TTR de forma mais amena, em comparação a albumina (JEEJEEBHOY, 2000; ACOSTA,
28 2005; DAVIS et al., 2012). Além do mais, como a albumina possui uma meia vida longa
29 (tornando-se pouco eficiente para monitorar o EN), a concentração de transferrina é

1 influenciada pela quantidade de ferro do organismo e a mensuração da PLR é onerosa, a TTR
2 acabou se tornando a proteína marcadora do EN mais conveniente em medicina (CYNOBER,
3 2009; MISHRA et al., 2016).

4 Ademais, algumas pesquisas evidenciaram também sua validade como
5 marcadora de mortalidade, sendo que quando menor for sua concentração, pior será o
6 prognóstico do paciente. Isso é especialmente válido para pacientes críticos (INGENBLEEK;
7 CARPENTIER, 1985; CASATI et al., 1998; CORREA et al., 2002; DAVIS et al., 2012; KIM
8 et al., 2012; CACCIALANZA et al., 2013). Pacientes com doenças com inflamações não graves
9 e bem nutridos podem não ter alterações significativas da TTR (CORREA et al., 2002).

10 Não há, até a presente data, nenhum estudo avaliando seu potencial como
11 marcador de desnutrição ou prognóstico em medicina veterinária.

12 13 2.4.2.4 Marcadores diretos de prognóstico

14 15 2.4.2.4.1 Proteína C reativa (PCR)

16
17 A PCR é uma proteína de peso molecular de 100 kDa, composta de cinco
18 subunidades com 20 kD cada (ARCHER, 2008; YUKI et al., 2010; MICHELSEN et al., 2012;
19 CHRISTENSEN et al., 2014; RUBIO & SCHMIDT, 2014). Entretanto, alguns autores afirmam
20 que a proteína canina é composta por duas subunidades de 28 kD e três subunidades de 24 kD
21 (BARROSO, 2016). Além disso, duas das cinco subunidades da PCR de cães são glicosiladas,
22 o que poderia explicar a divergência de resultados com a utilização de anticorpos contra a
23 proteína humana com plasma de cães (BARROSO, 2016).

24 Esta foi a primeira PFA descoberta em humanos, tal fato ocorreu em 1930,
25 em Nova York e recebeu esse nome por sua capacidade de ligação com polissacarídeos C de
26 *Streptococcus pneumoniae* (CERÓN et al., 2005; ARCHER, 2008; PINA, 2010; VENCOA, et
27 al., 2014; REIMANNA et al., 2016).

28 Logo, percebeu-se que não era detectável em pacientes hígidos, mas atingia
29 elevadas concentrações em pacientes com infecções ou lesões teciduais, voltando a se tornarem
30 imensuráveis na recuperação clínica (PINA, 2010; VENCOA, et al., 2014). Desde então, vem
31 sendo utilizada como uma eficiente marcadora de inflamação aguda e sua gravidade, sendo a
32 magnitude de sua elevação proporcional ao nível da inflamação (CERÓN et al., 2005; DAVIS
33 et al., 2012; KJELGAARD-HANSEN et al., 2013; ECKERSALL & SCHMIDT, 2014; RUBIO

1 & SCHMIDT, 2014). A PCR é a principal PFA em cães (KJELGAARD-HANSEN et al., 2013;
2 RUBIO & SCHMIDT, 2014).

3 Fisiologicamente, uma vez iniciada a inflamação, são produzidos e liberados
4 mediadores inflamatórios, que chegam ao fígado por meio da circulação sanguínea. Dentre
5 essas, a IL-1, o TNF- α e, especialmente, a IL-6 incitam a produção hepática da PCR (SANTOS
6 et al., 2003; ARCHER, 2008; VEIGA et al., 2009; PINA, 2010; MICHELSEN et al., 2012;
7 KARLSSONA et al., 2013; REIMANNA et al., 2016).

8 A síntese da PCR inicia-se nos hepatócitos peri-portais e culmina nos
9 hepatócitos centrolobulares (KUSHNER & FELDMANN, 1978; ARCHER, 2008). Apesar de
10 ser produzida principalmente pelo fígado, a PCR também é sintetizada nos neurônios, pulmões,
11 intestinos, monócitos, linfócitos e adipócitos; embora a produção extra-hepática não influencie
12 muito seu nível sérico (JIALAL, et al., 2004; BLACK, 2005; ARCHER, 2008).

13 Em humanos, a meia vida dessa proteína é de aproximadamente 19 horas e,
14 em cães, de seis horas (CORREA et al., 2002; SANTOS et al., 2003; ARCHER, 2008; DAVIS,
15 et al., 2012; MICHELSEN et al., 2012). O soro de cães saudáveis contém menos de 5 mg/L
16 desta proteína no plasma (CERÓN & ECKERSALL; MARTINEZ-SUBIELA, 2005; RUBIO
17 & SCHMIDT, 2014; REIMANNA et al., 2016).

18 Em cães e humanos, sua concentração sérica aumenta rapidamente, entre
19 quatro a seis horas do início da inflamação, sendo o seu pico alcançado em 24-48 horas
20 (CORREA et al., 2002; SANTOS et al., 2003; NAKAMURA et al., 2008; DAVIS et al., 2012;
21 FONTAINE, 2012; CARNEIRO, 2013; RUBIO & SCHMIDT, 2014; REIMANNA et al.,
22 2016). Em cães, nesse momento, pode alcançar concentrações séricas superiores a 100 a 1.000
23 vezes o intervalo de referência, sendo que a normalização ocorre cerca de um a dois dias após
24 o término do estímulo inflamatório (GABAY & KUSHNER, 1999; ECKERSALL &
25 MARTINEZ-SUBIELA, 2005; PINA, 2010; CARNEIRO, 2013; TIZARD, 2014; VENCOA,
26 et al., 2014; BARROSO, 2016).

27 A PCR possui múltiplas funções, destacam-se a atuação contra infecções,
28 recuperação de danos teciduais, na prevenção contra doenças autoimunes e modulação da
29 resposta inflamatória, por inibição da quimiotaxia e da produção de superóxido por neutrófilos
30 (MORTENSEN & ZHONG, 2000; MOLD et al., 2002; FONTAINE, 2012; RUBIO &
31 SCHMIDT, 2014; BARROSO, 2016). Além disso, assume-se que seja capaz de ativar a via
32 clássica do complemento (C1q), de regular a adesão dos leucócitos em células endoteliais, além
33 de ter efeito pró-coagulante, antineoplásico e de influenciar as atividades dos leucócitos

1 mononucleares (GABAY & KUSHNER, 1999; SANTOS, et al., 2003; BLACK, 2005; PINA,
2 2010; RUBIO & SCHMIDT, 2014; VENCOA, et al., 2014; BARROSO, 2016).

3 É igualmente capaz de estimular a produção de certas citocinas e a fagocitose,
4 pela opsonização de partículas, ao ligar-se a epítomos microbianos e de células lesadas,
5 facilitando o reconhecimento destas células pelos macrófagos (BLACK, 2005; PINA, 2010;
6 RUBIO & SCHMIDT, 2014; VENCOA, et al., 2014).

7 Assim como muitos outros mediadores inflamatórios, a PCR desempenha
8 atividades antagônicas, anti e pró-inflamatórias, atuando de acordo com a circunstância em que
9 sua síntese é estimulada, isto é, ampliando a resposta inflamatória na infecção e inibindo a
10 mesma após o microrganismo ser eliminado (BLACK, 2005; ARCHER, 2008; PINA, 2010;
11 CALVO, 2012; MICHELSEN et al., 2012; VENCOA, et al., 2014).

12 A PCR é a principal PFA em humanos, cães e porcos. Apesar de não ser
13 específico, seu aumento indica inflamação (ECKERSALL, et al.,1996). Em gatos, a principal
14 PFA é a α -glicoproteína, utilizada como marcadora do estado inflamatório. Para os ruminantes
15 e equinos, se recomenda o uso da haptoglobulina e da proteína amiloide A sérica,
16 respectivamente (ECKERSALL, et al.,1996; PINA, 2010).

17 A mensuração da PCR é especialmente útil para a percepção precoce de
18 lesões, pois seu aumento precede qualquer alteração leucocitária, permitindo reconhecer
19 distúrbios subclínicos (CORREA et al., 2002; BACH-NGOHOU et al., 2004; NAKAMURA et
20 al., 2008; CRAY et al., 2009; VEIGA et al., 2009; FONTAINE, 2012; ANZILIERO et al., 2013;
21 KARLSSONA et al., 2013; VIITANEN et al., 2014).

22 É também utilizada juntamente com marcadores do EN para auxiliar na
23 diferenciação entre a redução destes por desnutrição (nesses casos, a concentração de PCR é
24 normal) da redução por inflamação (associada a elevação da PCR) (Quadro 2.10) (DAVIS et
25 al., 2012, CARNEIRO, 2013; BARROSO, 2016).

26 É avaliada por testes imunológicos, a partir do soro de sangue periférico
27 (PINA, 2010; VENCOA, et al., 2014). As primeiras mensurações da PCR foram realizadas por
28 soroprecipitação em partículas de látex em lâmina, sendo o resultado expresso em cruces (+/
29 ++++), por interpretação subjetiva (SANTOS et al., 2003; MICHELSEN et al., 2012;
30 BARROSO, 2016; REIMANNA et al., 2016). Posteriormente, essa mensuração foi efetuada
31 pelos métodos de imunoturbidimetria e nefelometria, que permitiam uma avaliação
32 quantitativa, com resultados sendo expressos em mg/dL (SANTOS et al., 2003; ARCHER,
33 2008; BARROSO, 2016; REIMANNA et al., 2016).

1 A saber, a imunoturbidimetria quantifica a diminuição da intensidade da luz
2 que passa através de complexos antígeno-anticorpos, sendo muito utilizado para dosagens de
3 TTR. Por outro lado, a nefelometria é uma técnica que analisa a irradiação de luz que atravessa
4 partículas da matéria, muito empregada para mensuração da PCR e TF (KANEKO et al., 2008;
5 CYNOBER, 2009; CARNEIRO, 2013).

6 Entretanto, esses métodos têm pouca sensibilidade para detectar níveis baixos
7 da PCR. De acordo com Santos e colaboradores (2003), o valor mínimo detectado é em torno
8 de 0,3 mg/dL e concentrações séricas iguais ou superiores a 0,072 mg/dL já conferem risco de
9 complicações clínicas, em humanos. Dessa forma, a sensibilidade imunonefelometria é
10 insuficiente em cerca de 30% a 40% dos casos (HAVERKATE et al., 1997; SANTOS et al.,
11 2003; REIMANNA et al., 2016).

12 Para contornar tal limitação, foi desenvolvido um método mais eficaz para
13 mensurações de concentrações baixas de PCR, a imunonefelometria hipersensível (também
14 denominada de alta sensibilidade ou ultrasensível) que se tornou o método de escolha para
15 determinação da concentração sérica da PCR (SANTOS et al., 2003; REIMANNA et al., 2016).

16 Deve-se ressaltar que a reatividade da PCR aos testes laboratoriais é espécie-
17 específica, ou seja, o ideal é utilizar os *kits* comerciais desenvolvidos especificamente para a
18 espécie a ser avaliada (YAMAMOTO et al., 1994; PINA, 2010; MICHELSEN et al., 2012).
19 Entretanto, atualmente não há *kits* disponíveis específicos para a espécie canina em nosso país,
20 ademais, os custos para importação desse material torna-o inviável na rotina profissional.
21 Porém, na última década, a PCR canina tem sido mensurada com considerável sucesso por meio
22 dos métodos automatizados supracitados (imunoturbidimetria, ensaios imunoenzimáticos e *kits*
23 hipersensíveis) utilizando materiais desenvolvidos para humanos (ANZILIERO et al., 2013;
24 BARROSO, 2016).

25 A saber, em medicina veterinária, é possível a avaliação da PCR pelos
26 métodos: eletroimunoensaio, imunodifusão, ELISA, ensaio imunoturbidométrico, ensaio
27 rápido semi-quantitativo baseado em imunocromatografia, ensaio imunofluorométrico em
28 tempo real e aglutinação do látex por capilaridade reversa passiva (ALCR) (VENCOA, et al.,
29 2014; BARROSO, 2016).

30 Considera-se que pacientes saudáveis tenham nível sérico inferiores a 6
31 $\mu\text{g/mL}$ ou 8,45 $\mu\text{g/mL}$ na metodologia ELISA e ALCR, respectivamente (PINA, 2010;
32 CALVO, 2012; VENCOA et al., 2014). Não há variações da PCR em cães e gatos saudáveis
33 relacionados a idade, sexo ou ritmo circadiano (PINA, 2010; VENCOA, et al., 2014).

A elevação da PCR ocorrendo simultaneamente a reduções dos níveis de proteínas usuais, como albumina e TTR está associado com altos riscos de hospitalização, acidentes cardiovasculares, mau prognóstico e óbito (CORREA et al., 2002; BACH-NGOHOU et al., 2004; DAVIS, et al., 2012).

O aumento da PCR está associado a diversos distúrbios agudos e pode ser produzido também durante o estresse oxidativo, desenvolvido durante a desnutrição proteica (MEIJERS, 2010; LIMA et al., 2012). Outros exemplos de situações que culminam com altos níveis de PCR em cães estão descritas no Quadro 2.11:

Quadro 2.11 – Causas descritas de elevações da proteína C reativa (PCR) em cães:

CAUSAS DE AUMENTO DA PCR EM CÃES	
Trauma físico/Cirurgias	Piometra
Artrite e poliartrite	Endotoxemia por <i>E. coli</i>
Obstrução intestinal	Babesiose
Doença inflamatória intestinal	Infecção por <i>Bordetella bronchiseptica</i>
Enterite bacteriana	Infecção por <i>Ehrlichia canis</i>
Pancreatite aguda	Infecção por parvovírus
Anemia hemolítica imunomediada	Leishmaniose
Glomerulonefrite	Leptospirose
Paniculite	Tripanossomíase
Neoplasias (Linfoma, Hemangiossarcoma)	Desnutrição proteica

Fonte: Elaboração do autor (2016).

Em complementação, algumas pesquisas evidenciaram elevações de PCR em cadelas com piometra, pelo método ultrasensível turbidimétrico, os autores a consideraram boa marcadora de inflamação (CARVALHO et al., 2008; JITPEANA et al., 2014). Por outro lado, Squassoni (2011) não observou aumento significativo da PCR nesse tipo de paciente por meio da técnica de aglutinação em látex.

Uma pesquisa envolvendo cães com erliquiose, demonstrou que cães doentes com mielosupressão possuem maiores níveis de PCR do que os cães sem mielosupressão (MYLONAKIS et al., 2011). Em 2011, Martinez-Subiela e colaboradores observaram um aumento significativo da PCR em cães, de dois a quatro meses após a infecção com *Leishmania infantum*. A concentração de PCR permaneceu alta até o início do tratamento com alopurinol.

1 Portanto, as inflamações de origem infecciosas são importantes causas de elevação da PCR
 2 (ECKERSALL & BELL 2010; DAVIS et al., 2012; ECKERSALL & SCHMIDT, 2014).

3 Entretanto, em medicina veterinária a PCR alcança seus maiores níveis em
 4 doenças imunomediadas e neoplasias (especialmente as hematopoiéticas, como linfoma e
 5 leucemia), onde os níveis de PCR se correlaciona com a gravidade da doença (MISCHKE et
 6 al., 2006; NAKAMURA et al., 2008; FONTAINE, 2012).

7 Outra importante utilidade da mensuração da PCR é o diagnóstico de
 8 inflamação em animais que apresentam depressão da medula óssea (por leucemia, hipoplasia
 9 ou displasia mieloide, tratamento com quimioterápicos, entre outros), em que, por esta razão, a
 10 contagem de leucócitos não representa o nível de destruição tecidual (BURTON et al., 1994;
 11 CALVO, 2012).

12 A concentração da PCR também se correlaciona com o prognóstico e serve
 13 para avaliar a eficiência de um tratamento, sendo a queda de sua concentração está associada
 14 com recuperação clínica e seu aumento com maior mortalidade (GABAY & KUSHNER, 1999;
 15 ARCHER, 2008; VEIGA et al., 2009; MICHELSEN et al., 2012; KARLSSONA et al., 2013;
 16 VENCOA, et al., 2014).

17 Embora outras PFA também possam valor como marcadoras do
 18 prognóstico, como albumina e TTR, a PCR se altera mais rapidamente frente a inflamação,
 19 sendo mais significativa para determinar o prognóstico de casos hiperagudos (CORREA et al.,
 20 2002; JITPEANA et al., 2014; BARROSO, 2016).

21 Em 1985, foi proposto em um artigo, a utilização associada da PCR com
 22 outras proteínas de fase de aguda para se avaliar, concomitantemente, o EN, estado inflamatório
 23 e prognóstico de pacientes humanos, tal avaliação foi denominada de Índice Prognóstico
 24 Inflamatório Nutricional (INGENBLEEK & CARPENTIER, 1985). Neste trabalho, sugeriu-se
 25 dividir a somatória de duas PFA positivas (proteína C reativa e α -1-glicoproteína ácida) pela
 26 somatória de duas PFA negativas (albumina e TTR) (INGENBLEEK & CARPENTIER, 1985):

$$\text{IPIN} = \frac{\alpha\text{-1-GA (mg/l)} + \text{PCR (mg/l)}}{\text{Alb (g/l)} + \text{TTR (mg/l)}}$$

27
 28 * α -1 GA = α -1-glicoproteína ácida
 29 Alb = albumina
 30

31 Porém, esse índice foi empregado em poucas pesquisas e não se tornou de
 32 aplicação rotineira após sua publicação, possivelmente em decorrência do alto custo (CORREA
 33 et al., 2002; RODRIGUES, 2011; BARROSO, 2016).

1 Para contornar essa limitação, Correa e colaboradores (2002), propuseram
2 uma avaliação com o mesmo propósito, porém mais simplificada e acessível financeiramente,
3 a relação PCR/albumina. A pesquisa foi realizada com 66 indivíduos adultos a idosos, 12
4 hígidos e 54 enfermos (CORREA et al., 2002). Tal estudo evidenciou a validade da relação
5 PCR/albumina como boa marcadora de prognóstico (pacientes com doenças graves possuíam
6 concentrações elevadas) (CORREA et al., 2002). Outras pesquisas dão suporte a essa
7 informação (MIDHA & STRATTON, 1998; OWEN & LOWRIE, 1998).

8 O uso de tal relação para evidenciar prognóstico e mortalidade tem ganhado
9 grande destaque recentemente, na medicina humana, com diversos artigos sendo publicados
10 entre 2011-2017. O motivo é a constatação de sua eficácia para predizer mortalidade a longo
11 prazo, mesmo após o período de internação, especialmente em pacientes com neoplasias ou
12 sepse (PERERA et al, 2011; RANZANI et al., 2013; XU et al., 2015; WEI et al., 2015; ZHANG
13 et al., 2016; GUO et al., 2017; LI, et al; 2017; ZHANG et al., 2017).

14 Apesar da relação PCR/albumina ser, portanto, uma ferramenta válida e
15 financeiramente acessível para se avaliar o prognóstico em pacientes humanos (CORREA et
16 al., 2002; WEI et al., 2015; ZHANG et al., 2016), não há estudos avaliando a aplicação desse
17 índice em medicina veterinária.

18 19 2.4.2.4.2 *Lactato*

20
21 Para que se possa compreender a importância clínica da mensuração do
22 lactato, é necessário que se conheça certos detalhes sobre a metabolização da glicose,
23 oxigenação tecidual e produção de energia.

24 Glicólise é a degradação de moléculas de glicose para produzir energia para
25 o metabolismo, existem dois tipos: a aeróbica e anaeróbica. A reação aeróbica ocorre na
26 mitocôndria, consumindo oxigênio e, em condições normais, é a principal via de produção
27 energética do organismo, estocada na molécula de trifosfato de adenosina (ATP) (BARROSO
28 et al., 2006; LEHNINGER, et al., 2014).

29 Quando o metabolismo está aumentado (com aumento dos requerimentos
30 energéticos) ou quando o oxigênio não está disponível em quantidade adequada, a glicólise
31 aeróbica não consegue suprir a demanda de ATP e inicia-se um mecanismo compensatório de
32 produção de energia adicional, a glicólise anaeróbica, a qual produz o lactato (KOLISKI et al.,
33 2005; NEL et al., 2005; GOMIDE, 2006; BOTTEON, 2012; LEHNINGER, et al., 2014).

34 $Glicogênio \rightarrow Glicose - 6fosfato \rightarrow Piruvato \rightarrow 2 lactato + 2ATP + 2H$

1 O excesso de lactato no plasma é denominado hiperlactatemia (NEL, et al.,
2 2004; TENNENT-BROWN, 2012; CORTELLINI et al., 2015; THONSRI et al., 2017). Nos
3 cães, o intervalo de referência é entre 0 e 2,5 mmol/L (BARROSO, 2006; ALLEN & HOLM,
4 2008; CORTELLINI et al., 2015). Concentrações de 2,5 a 4,9 mmol/L são consideradas
5 elevações suaves. Concentrações de 5,0 a 7,0 mmol/L são consideradas elevações moderadas e
6 geralmente associadas com acidemia, enquanto valores maiores que 7,0 mmol/L são
7 considerados aumentos severos (KARAGIANNIS, et al., 2006; BELETTINI, et al., 2008;
8 CORTELLINI et al., 2015). Em neonatos e filhotes, as concentrações normais do lactato podem
9 ser significativamente mais elevadas (KARAGIANNIS, et al., 2006; BELETTINI, et al., 2008;
10 CORTELLINI et al., 2015; FABRETTI et al., 2016).

11 O ácido láctico e o lactato não são sinônimos: ácido láctico, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{-COOH}$,
12 é um ácido forte que, em pH fisiológico, é quase completamente ionizado para lactato,
13 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{-COO}^-$ (lactato) e H^+ (BOTTEON, 2012; LEHNINGER, et al., 2014). O lactato é
14 produzido por todas as células, mas especialmente no músculo esquelético, intestino, cérebro e
15 eritrócitos (SILVA et al., 2001; NEL, 2005; FLORIANO et al., 2010; LEHNINGER, et al.,
16 2014). O fígado e, em menor proporção, os rins possuem capacidade de reverter o excesso
17 de lactato novamente em glicose (gliconeogênese) (SILVA et al., 2001; NEL, 2005;
18 FLORIANO et al., 2010; LEHNINGER, et al., 2014).

19 Apesar da glicólise anaeróbica produzir uma menor quantidade de energia por
20 mmol de unidade glicosil do que a via aeróbica (2 ATPs x 36-38 ATPs), é uma fonte de energia
21 importante sob várias situações, incluindo quando o suprimento de oxigênio é limitado, como
22 no músculo em exercício intenso e em tecidos com células contendo poucas mitocôndrias, como
23 medula renal, eritrócitos maduros e leucócitos. Essa medida pode manter a vida durante alguns
24 minutos, quando o oxigênio não está disponível (NEL, 2005; BARROSO et al., 2006;
25 LEHNINGER, et al., 2014).

26 Além disso, a somatória da produção de ATPs pelos dois sistemas resulta em
27 quantidades adicionais de energias, importante para a sobrevivência do paciente crítico. Esse
28 tipo de paciente muitas vezes sofre de hipoperfusão e hipóxia tecidual, secundária a
29 hipovolemia (BARROSO et al., 2006; LEHNINGER, et al., 2014; PUSKARICH et al., 2014;
30 FABRETTI et al., 2016; JANSSENS, 2016).

31 A principal desvantagem da produção excessiva de lactato é a formação
32 concomitante de íons H^+ na célula, porém, a ocorrência concomitante de acidemia não é
33 obrigatória e dependerá das reservas do sistema tampão e da ocorrência associada de distúrbios
34 acidobásicos (BOTTEON, 2012; TENNENT-BROWN, 2012; LEHNINGER, et al., 2014;

1 PUSKARICH et al., 2014; SULLIVAN, 2016). Em condições normais, a acidez gerada pela
2 produção do lactato é neutralizada por seu consumo em outros tecidos (que consome prótons).
3 Na acidose láctica, a produção de lactato excede a depuração e ocorrem, simultaneamente,
4 acidemia e hiperlactatemia (BOTTEON, 2012; TENNENT-BROWN, 2012; LEHNINGER, et
5 al., 2014; PUSKARICH et al., 2014; JANSSENS, 2016).

6 A hiperlactatemia pode ser fisiológica, provocada, por exemplo, durante um
7 exercício intenso, nesses casos é transitória (NEL, et al., 2004; TENNENT-BROWN, 2012;
8 THONSRI, et al., 2017). Ou pode ser patológica, associada a hipoperfusão tecidual duradoura,
9 com consequente hipóxia e maior mortalidade, o que é comum é pacientes críticos (BARROSO
10 et al., 2006; BOTTEON, 2012; TENNENT-BROWN, 2012; LEHNINGER, et al., 2014;
11 FABRETTI et al., 2016; THONSRI, et al., 2017).

12 A hiperlactatemia é um indicador do metabolismo anaeróbico, indicando
13 hipoperfusão, mesmo quando outros parâmetros clínicos que avaliam isso, como pressão
14 arterial, débito cardíaco e débito urinário, estão normais (BARROSO et al., 2006; TENNENT-
15 BROWN, 2012; PUSKARICH et al., 2014; FABRETTI et al., 2016). A hiperlactatemia durante
16 enfermidades críticas serve como um indicador metabólico indireto de estresse celular, mesmo
17 quando a quantidade de lactato não se encontra correlacionada com o débito total de oxigênio
18 (BELETTINI, 2008; PUSKARICH et al., 2014; FABRETTI et al., 2016; JANSSENS, 2016).

19 A medida do lactato sanguíneo como indicador indireto da oxigenação
20 tecidual já é utilizada em medicina humana há cerca de 30 anos, mas só recentemente vem
21 sendo empregada em medicina veterinária. Com uso de medidores portáteis financeiramente
22 acessíveis, a mensuração da lactatemia está se tornando difundida em hospitais veterinários de
23 emergência, para determinar a severidade de determinadas circunstâncias e prognóstico, bem
24 como para guiar decisões terapêuticas (KARAGIANNIS et al., 2006; TENNENT-BROWN,
25 2012; FABRETTI et al., 2016)

26 Em síntese, a hiperlactatemia está associada às seguintes situações (Quadro
27 2.12):

28
29
30
31
32
33
34

1 **Quadro 2.12** – Causas frequentes de hiperlactatemia em cães.

CAUSAS DE HIPERLACTATEMIA
Hipóxia tecidual: - Anemia - Hipovolemia - Deficiência de perfusão sanguínea
Choque
Alcalose (metabólica ou respiratória)
Sepse
Doenças hepáticas
Infusão de adrenalina
Deficiência de tiamina
Intoxicação por nitroprussiato

2 **Fonte:** Elaboração do autor.

3

4 A hiperlactatemia é considerada o melhor indicador laboratorial de choque
5 (BELETTINI, et al., 2008; TENNENT-BROWN, 2012; CORTELLINI et al., 2015;
6 JANSSENS, 2016). Na Medicina Desportiva, o lactato é empregado como indicador de
7 desempenho em animais atletas, especialmente o equino (BOTTEON, 2012; TENNENT-
8 BROWN, 2012). A maioria dessas situações geram aumento do lactato por provocarem hipóxia,
9 porém, nas hepatopatias, o mecanismo é a redução de sua depuração e a alcalose aumenta a
10 atividade das enzimas que produzem o lactato (SILVA et al., 2001; BARROSO et al., 2006;
11 TENNENT-BROWN, 2012; CORTELLINI et al., 2015).

12 Em cães, a ocorrência de hipóxia tecidual por anemia associada a
13 hiperlactatemia começou a ser investigada há mais de quatro décadas, sendo comprovada a
14 correlação negativa entre os níveis de lactato e a oferta de oxigênio (NEL et al., 2004;
15 CORTELLINI et al., 2015; FABRETTI et al., 2016). Em cães com linfoma, o nível da lactemia
16 tem correlação positiva com a gravidade da doença (BARROSO et al., 2006).

17 O valor sérico do lactato avaliado isoladamente tem pouca utilidade,
18 entretanto, o estudo de sua evolução ao longo do tempo em um paciente hospitalizado é de
19 maior relevância clínica (BELETTINI, et al., 2008; RABELO et al., 2009; TENNENT-
20 BROWN, 2012). Dessa forma, a análise seriada do lactato é útil para definir e monitorar o
21 prognóstico em pacientes críticos e para avaliar a eficiência de um tratamento intensivo, sendo
22 a hiperlactatemia progressiva associada a mau prognóstico e a redução ou normalização da

1 lactemia, em seis a 24 horas de tratamento, indício de recuperação (RABELO et al., 2009;
2 HUGHES, 2010; BOTTEON, 2012; PINCELLI, 2012; MOONEY et al., 2014; CORTELLINI
3 et al., 2015; SHARKEY; WELLMAN, 2015; BALLY et al., 2016; JANSSENS, 2016;
4 SULLIVAN, 2016; THONSRI et al., 2017).

5 Na medicina veterinária, sua utilização como marcador específico de
6 prognóstico já foi descrita em doenças como diarreias, cólicas, dilatação-vôlvulo gástrica,
7 septicemia neonatal, sepse, desidratação, choque, babesiose, entre outros (KARAGIANNIS et
8 al., 2006; BOTTEON, 2012; TENNENT-BROWN, 2012; CORTELLINI et al., 2015).

9 De acordo com Cortellini e colaboradores (2015), tanto o lactato inicial
10 quanto o final estão mais altos em pacientes que falecem (especialmente nos que desenvolvem
11 falência múltipla de órgãos) em comparação aos que sobrevivem. A lactatemia é, na verdade,
12 um dos maiores indicadores laboratoriais de prognóstico da medicina (KOLISKI et al. 2005;
13 BARROSO et al., 2006; CORTELLINI et al., 2015; JANSSENS, 2016; SULLIVAN, 2016;
14 THONSRI et al., 2017).

15 Apesar da relação da hiperlactatemia com a baixa perfusão tecidual e
16 prognóstico ruim, algumas pesquisas destacam os benéficos associados do acúmulo local dessa
17 substância (associados a inflamação), como efeito vasodilatador, angiogênico e estimulante da
18 deposição de colágeno (BOTTEON, 2012; CORTELLINI et al., 2015; JANSSENS, 2016;
19 SULLIVAN, 2016; THONSRI et al., 2017).

20

21 2.4.2.4.3 Ferro

22

23 O ferro está presente em todas as células do organismo (ALENCAR et al,
24 2002; NAIGAMWALLA et al., 2012). Trata-se de um íon inorgânico que entra na composição
25 da hemoglobina, mioglobina, citocromos e algumas enzimas (tais como a peroxidase e
26 catalase), além de participar de processos metabólicos oxidativos e de transporte de oxigênio
27 (ALENCAR et al, 2002; MOTTA, 2009; PIRES et al., 2011; ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013;
28 ABRAMOVICHT, 2014). É fundamental para a correta eritropoiese e para o metabolismo
29 energético celular, por causa de sua capacidade de oxidação e redução, além da sua eficiência
30 no transporte de elétrons (ALENCAR et al, 2002; ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013; GANTZ,
31 2015). Propriedade esta que se intensifica quando o ferro está combinado à proteína
32 (ALENCAR et al, 2002; HAYS & SWENSON, 2006; KLIP et al., 2013).

33

34 O ferro utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: a dieta,
sendo absorvido no duodeno (90%) e jejuno (10%); e a reciclagem de hemácias senescentes. O

1 uso e estocagem deste mineral é regulado pela hepcidina, um hormônio proteico de síntese
2 principalmente hepática, embora também seja produzido em macrófagos, adipócitos,
3 cardiomiócitos e células renais (MOTTA, 2009; LEMOS et al., 2010; ANTUNES &
4 CANZIANI, 2016).

5 Quando a concentração de ferro orgânico está adequada ou em processos
6 inflamatórios, há estímulo para a síntese deste hormônio, que atua bloqueando a absorção
7 entérica e a exportação celular do mineral para o plasma. A ferroportina é uma proteína de
8 membrana celular presente em macrófagos, enterócitos e hepatócitos, que transporta o mineral
9 do citossol ao plasma e a hepcidina a inativa (ANTUNES & CANZIANI, 2016).

10 O ferro acumulado nos citoplasmas é, então, estocado pela proteína ferritina
11 e pelo pigmento hemossiderina (forma degradada da ferritina), especialmente nas células
12 reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea ou até mesmo no pâncreas, em casos de
13 intensa sobrecarga (ALENCAR et al, 2002; MOTTA, 2009; GANTZ, 2015).

14 A produção da hepcidina é reduzida em situações de anemia, hipóxia, fazendo
15 com que mais ferro dietético e dos estoques dos macrófagos e hepatócitos sejam
16 disponibilizados para o plasma e, posteriormente, à medula óssea para formação de novas
17 hemácias (LEMOS et al., 2010; ANTUNES & CANZIANI, 2016).

18 Em suma, a concentração orgânica de ferro é regulada pela hepcidina (por
19 meio da absorção intestinal e liberação celular), eritropoiese e reciclagem das hemácias
20 senescentes, após hemólise intra e extravascular (GUNTHER, 2008; ANTUNES, 2010;
21 ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013). A reciclagem orgânica do ferro, em condições normais,
22 supre praticamente toda a necessidade para a formação de novas hemácias (ANDERSON, 1990;
23 ANDREWS, 1999; GUNTHER, 2008; ANTUNES, 2010). Apesar disso, a falta de mineral é a
24 desordem nutricional mais comum em pessoas (SHORT & DOMAGALSKI, 2013), sendo
25 possivelmente subdiagnosticada em medicina veterinária.

26 Perde-se ferro orgânico principalmente pelas fezes e descamação das células
27 mucosas; a descamação cutânea e excreção urinária são vias menos expressivas (ANDERSON,
28 1990; ALENCAR et al, 2002; RANGEL et al., 2014; TACKE et al., 2016). Em adultos hígidos,
29 a quantidade absorvida diariamente equivale à perda (ANDREWS, 1999; GUNTHER, 2008;
30 ANTUNES, 2010; RANGEL et al., 2014).

31 No meio extracelular, o ferro livre pode ser assimilado por microrganismos,
32 como bactérias, que o utilizam em seu metabolismo e desenvolvimento (BRUNETTO et al.,
33 2007; ANTUNES, 2010; TACKE et al., 2016). Além disso, o ferro livre catalisa a formação de
34 espécies reativas de oxigênio, podendo provocar danos e alterações nas membranas

1 citoplasmáticas e DNA (ALENCAR et al, 2002; ANTUNES, 2010; WEISS, 2010). Por esses
2 motivos, em situações fisiológicas, todo ferro orgânico encontra-se ligado a proteínas ou
3 quelatos para reduzir sua toxicidade e disponibilidade para patógenos. Trata-se, portanto, de
4 um mecanismo de defesa do organismo (ALENCAR et al, 2002; BRUNETTO et al., 2007;
5 GUNTHER, 2008; ANTUNES, 2010; CANÇADO 2010; WEISS, 2010).

6 O principal ligante desse mineral, como explicitado anteriormente, é a
7 proteína plasmática transferrina (ALENCAR et al, 2002; GUNTHER, 2008; GANTZ, 2015).
8 Com menor frequência, o ferro também forma complexos fracos com albumina, citratos,
9 aminoácidos e carboidratos, além de tecidos não hematopoiéticos, tais como rins, glândulas
10 endócrinas e coração podem captá-lo desta forma (não ligada a TF) (ALENCAR et al, 2002;
11 GANTZ, 2015).

12 Existem variações na literatura, mas, de maneira geral, a distribuição do ferro
13 no organismo hígido ocorre da seguinte forma: hemoglobina (60-70%), mioglobina (3%),
14 ferritina e hemossiderina (26%) e citocromos e enzimas (<1%) (ALENCAR et al, 2002; HAYS
15 & SWENSON, 2006). Adicionalmente, define-se como DFO a redução da quantidade corpórea
16 total, incluindo nos tecidos, nas porcentagens ligadas a proteínas e nos estoques (GROTTO,
17 2010; KLIP et al., 2013; RANGEL et al., 2014).

18 É possível avaliar o ferro sérico por espectrofotometria de absorção atômica,
19 radiometria ou por métodos colorimétricos (SMITH, 1997; ALENCAR et al, 2002;
20 ANDREWS, 2010). A mensuração do ferro sérico por radiometria é pouco disponível na rotina
21 prática e a absorção atômica não é indicada, devido à baixa sensibilidade deste método, uma
22 vez que o ferro da hemoglobina pode não ser diferenciado do ferro ligado a transferrina
23 (SMITH, 1997; ALENCAR et al, 2002; ANDREWS, 2010).

24 Por sua vez, o teste colorimétrico não contabiliza o ferro da hemoglobina ou
25 livre no plasma; sendo, portanto, uma medida específica do ferro ligado a TF (SMITH, 1997;
26 ALENCAR et al, 2002; ANDREWS, 2010). Neste método, o ferro é separado da transferrina
27 pela diminuição do pH, o que precipita a TF e, depois, quantificado pela adição de um
28 cromógeno, resultando numa reação de cor (ALENCAR et al, 2002; SMITH, 2008;
29 ANDREWS, 2010; GROTTO, 2010).

30 Como o ferro da hemoglobina não é liberado em pH ácido, este método se
31 torna confiável mesmo em amostras ligeiramente hemolisadas, porém, hemoglobina em
32 excesso pode interferir na análise colorimétrica, portanto, amostras com hemólise intensa
33 devem ser evitadas (ALENCAR et al, 2002; SMITH, 2008; ANDREWS, 2010).
34 Adicionalmente, a presença de outros componentes, tais como a bilirrubina, lipídeos e

1 colesterol, não comprometem o resultado significativamente (ALENCAR et al, 2002; SMITH,
2 2008).

3 Entretanto, o padrão ouro para diagnóstico de DFO é a mensuração do ferro
4 em amostras obtidas por punção de medula óssea, submetidas à reação de Perls ou azul da
5 Prússia, que coram os depósitos de ferro em azul (SMITH, 2008; GROTTTO, 2010). Mas, por
6 ser um processo invasivo, normalmente só é realizado em casos complexos, não diagnosticados
7 pelas análises de amostras séricas (SMITH, 2008; GROTTTO, 2010).

8 O valor de q1 estabelecido para normalidade de ferro em cães é de 30-180
9 $\mu\text{g/dL}$ (KANEKO et al., 2008). Pires e colaboradores (2011), estudando 120 cães hígidos,
10 evidenciaram os valores de normalidade de 93,7–175,1 $\mu\text{g/dL}$ para animais com menos de um
11 ano e de 120,2-174,6 $\mu\text{g/dL}$ para animais adultos (de um a oito anos). Por sua vez, Coelho e
12 colaboradores (2006) sugerem valores de normalidade de $115,78 \pm 36,65 \mu\text{g/dL}$. Antunes
13 (2010), em uma pesquisa com 150 cães machos e fêmeas, de diferentes raças, idades e sob
14 manejos nutricional e sanitário distintos, evidenciaram uma média de férrico sérico de 110
15 $\mu\text{g/dL}$, determinados através de espectrometria de absorção atômica.

16 Deve-se ter em mente que a concentração de ferro sérico possui variação
17 circadiana, sendo influenciada pelo teor de ferro alimentar e tempo desde a refeição precedente,
18 sendo que o jejum pode reduzir seus valores (GUNTHER, 2008; GROTTTO, 2010; KLIP et al.,
19 2013). Porém, o ritmo circadiano não diminui a confiabilidade dos resultados das dosagens de
20 ferro, a despeito dos horários de coletas (GROTTTO, 2010; KLIP et al., 2013).

21 Quando o ferro está ligado à transferrina, a internalização do complexo nas
22 células é mediada por um receptor específico da membrana citoplasmática, portanto, o processo
23 ocorre de maneira controlada (GROTTTO, 2008; SMITH, 2008). Quando a capacidade de
24 ligação da transferrina com o ferro está totalmente saturada (por uma redução patológica da TF,
25 por exemplo), parte do ferro passa a circular no plasma sem conjugações, entrando nas células
26 de maneira rápida e sem controle pela membrana, podendo provocar intoxicação (DALE et al.,
27 2002; GROTTTO, 2008).

28 Por outro lado, o déficit de ferro pode levar à palidez da pele e das membranas
29 mucosas (pela redução na síntese de hemoglobina), prurido, glossite, estomatite, pica,
30 alterações gastrintestinais, alterações do paladar, diminuir as funções cognitivas e
31 imunodepressão (GUNTHER, 2008; ANTUNES, 2010; YEO et al., 2014).

32 Uma consequência grave da deficiência orgânica de ferro é a anemia
33 ferropriva, que ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para
34 manter a eritropoiese e a concentração normal de hemoglobina no sangue (NAIGAMWALLA

1 et al., 2012; SHORT & DOMAGALSKI 2013; RAGEL et al., 2014; RADAKOVICH et al.,
2 2015; PASRICHA et al., 2017).

3 Aproximadamente metade dos casos globais de anemia em humanos são
4 desse tipo, com frequência associada à desnutrição (SHORT & DOMAGALSKI 2013; YEO et
5 al., 2014; PASRICHA et al., 2017). Os sintomas são consequências da hipóxia tecidual: fadiga,
6 astenia, apatia, hiporexia à anorexia, taquicardia, taquipneia, intolerância a exercício físico,
7 síncope, entre outros (PIRES et al., 2011; KISS et al., 2013; KLIP et al., 2013; RANGEL et al.,
8 2014; YEO et al., 2014; ABRAMOVICHT et al., 2014; PASRICHA et al., 2017).

9 Este tipo de anemia é caracterizado laboratorialmente por: redução da
10 concentração da hemoglobina, anisocitose (é a alteração morfológica mais precoce),
11 hipocromia, microcitose e poiquilocitose; e diminuição do ferro sérico, saturação da transferrina
12 e ferritina, além da redução da concentração da hepcidina (ANTUNES, 2010; GROTTTO, 2010;
13 LEMOS et al., 2010; NAIGAMWALLA et al., 2012; YEO et al., 2014; ANTUNES &
14 CANZIANI, 2016; PASRICHA et al., 2017). Entretanto, a microcitose e hipocrômia só se
15 tornam evidentes na deficiência de ferro intensa e crônica (GROTTTO, 2010; NAIGAMWALLA
16 et al., 2012; YEO et al., 2014; PASRICHA et al., 2017).

17 Outra situação clínica comum relacionada ao ferro é a anemia por doença
18 crônica (WEISS, 2000; MEANS, 2003; RADAKOVICH et al., 2015). Trata-se de uma anemia
19 por redução na produção de hemácias, causada pela secreção de citocinas (por leucócitos) em
20 resposta à inflamação, especialmente as interleucinas-1 (IL-1), IL-6, IL-10, TNF- α e interferon-
21 gama (MEANS, 2003; ANTUNES, 2010; LEMOS et al., 2010; RADAKOVICH et al., 2015;
22 ANTUNES & CANZIANI, 2016). A IL-6 estimula a síntese de hepcidina (ANTUNES &
23 CANZIANI, 2016).

24 É caracterizada por hipoferremia e por diminuição da CTLF, quando o
25 estoque total de ferro do organismo está normal (MEANS, 2003; ANTUNES, 2010). A redução
26 sérica do ferro sérico ocorre, pois este fica sequestrado no sistema mononuclear fagocitário, por
27 influência da hepcidina, o que pode resultar, eventualmente, em microcitose eritrocitária,
28 discreta leucopenia e alterações no número de plaquetas (WEISS, 2000; MEANS, 2003;
29 ANTUNES, 2010; GROTTTO, 2010; SHORT & DOMAGALSKI, 2013).

30 Na medicina humana, é comum que doações frequentes de sangue gerem
31 DFO, já que um homem perde 25% e a mulher 75% das reservas de ferro em uma doação (KISS
32 et al., 2013). Há forte correlação entre a depleção de ferro e a frequência/intensidade de doações
33 (KISS et al., 2013; ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013). Em casos graves, pode-se estabelecer a
34 anemia ferropriva (KISS et al., 2013).

1 Kiss e colaboradores (2013), analisando 1.649 doadores de sangue, notaram
2 que a o volume corpuscular médio (VCM) e a concentração venosa de HB são pouco sensíveis,
3 mas específicos para indicar DFO (KISS et al., 2013). A HB não é sensível, pois a anemia é
4 uma consequência tardia do déficit de ferro (WEISS, 2000; MEANS, 2003; GUNTHER, 2008;
5 GORTTO, 2010; KISS et al., 2013). Em pessoas, $HB \leq 12,5$ g/dL está associada a sensibilidade
6 e especificidade de 19% e 96%, respectivamente, para diagnóstico de DFO antes da doação de
7 sangue (KISS et al., 2013).

8 Em relação ao VCM, baixos valores foram associados à sensibilidade e
9 especificidade de 15% e 98%, para o mesmo propósito e situação (KISS et al., 2013). Outros
10 autores reiteram que o VCM é o último parâmetro a se alterar na deficiência de ferro e, por tal
11 motivo, 40% das pessoas com DFO possuem eritrócitos normocítico (MEANS, 2003;
12 GUNTHER, 2008; SHORT & DOMAGALSKI, 2013). Em outras palavras, ter esses
13 parâmetros (HB e VCM) dentro dos valores de referência não exclui a possibilidade de haver
14 deficiência de ferro, embora valores baixos praticamente confirmem a suspeita.

15 Segundo a pesquisa de Kiss e colaboradores (2013), o melhor indicador de
16 DFO é a % de eritrócitos maduros hipocrômicos, em que valores acima de 0,55% se relaciona
17 com sensibilidade de 85% e especificidade de 57% para DFO antes da transfusão. Grotto
18 (2010), reitera o uso desse parâmetro como indicador precoce de falta de ferro no organismo,
19 porém, essa mensuração é limitada a poucos sistemas automatizados.

20 Por outro lado, a DFO por doações de sangue não parece ser comum em cães
21 (ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013; FOY et al., 2015). Um estudo avaliando 130 cães hígdos
22 (75 doadores de sangue e 55 controles) analisou o impacto das doações sanguíneas na
23 concentração sérica de ferro, VCM, CLLF, CTLF, IST e PT. Foram obtidas duas amostras por
24 animal para análises, uma no começo e outra no final do estudo, sendo que a média de doações
25 de sangue foi 10,5 durante um período médio de 87 semanas, ou seja, cada cão doou sangue
26 com intervalo médio de dois meses (ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013).

27 Foram notadas aumento estatisticamente significativo no ferro sérico e IST,
28 porém, sem significado clínico, já que essas variáveis se encontravam dentro do intervalo de
29 normalidade (ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013). Somente foi notado DFO significativa em
30 animais que fizeram mais de 14 doações sanguíneas sequencialmente (ZALDÍVAR-LÓPEZ et
31 al., 2013). Estes e outros autores evidenciaram que os valores de eritrócitos, volume globular,
32 HB, VCM, CLT, leucócitos, plaquetas e PT não se alteraram significativamente em até dois
33 anos de doações mensais (SANTOS et al., 2013; ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013).

1 Outra pesquisa analisou o nível de sérico de ferro e ferritina em cães doadores
 2 de sangue (13 cães que doaram seis vezes ou mais nos 12 meses antecedentes) e não evidenciou
 3 diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (de 20 cães) (FOY et al.,
 4 2015). Portanto, doações de sangue não parecem causar DFO nessa espécie, se feitas de
 5 maneira padrão (ZALDÍVAR-LÓPEZ et al., 2013; FOY et al., 2015).

6 Além disso, a constatação da deficiência de ferro nem sempre é óbvia, pois,
 7 o animal pode apresentar concentração sérica normal, porém, com as formas de armazenamento
 8 reduzidas (especialmente a ferritina) (PIRES et al., 2011).

9 É necessário ressaltar que tanto a diminuição quanto o aumento dos estoques
 10 orgânicos de ferro comprometem a imunidade, aumentando a incidência de infecções e
 11 prejudicando o prognóstico dos pacientes (MOTTA, 2009; YEO et al., 2014; TACKE et al.,
 12 2016). Os quadros a seguir sintetizam as características laboratoriais e causas mais comuns de
 13 redução e aumento na quantidade de ferro sérico (Quadro 2.13, 2.14 e 2.15):

14
 15 **Quadro 2.13** – Características laboratoriais da redução do ferro orgânico em cães e humanos.

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS SECUNDÁRIAS A REDUÇÃO DO FERRO ORGÂNICO
↓ Hepcidina
↓ Ferritina
↓ Ferro Sérico
↓ Ferro em biopsia medular ¹
↓ Índice de saturação da transferrina
↑ % de eritrócitos maduros hipocrômicos
↓ Volume corpuscular médio ²
↓ Hemoglobina sérica ²
↑ Distribuição das Hemácias (<i>Red Cell Distribution Width - RDW</i>) ³
↑ Receptores solúveis da transferrina
↑ Capacidade total de ligação do ferro

16 **Fonte:** Elaboração do autor.

17 **Legenda:** ↓: diminuição. ↑: Aumento. ¹ padrão ouro para diagnóstico de DFO. ² somente em casos crônicos.

18
 19
 20
 21

1 **Quadro 2.14** – Causas comuns de redução na concentração do ferro sérico em cães e humanos.

MECANISMO	EXEMPLOS DE CAUSAS
Redução na Ingestão	Dieta com pouco ferro
Redução na Absorção	Doenças gastroentéricas
Aumento da Demanda	Gestação
Perda de Sangue	Úlceras ou neoplasias em sistema digestório, esofagite, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais, parasitose intestinal, ectoparasitas, metrorragia, epistaxe crônica, hematúria crônica, doação de sangue.
Inflamação	Doença intestinal inflamatória, pancreatite, infecções

2 **Fonte:** Elaboração do autor.

3

4 **Quadro 2.15** - Causas comuns de aumento na concentração do ferro sérico em cães.

MECANISMO	EXEMPLOS DE CAUSAS
Iatrogênico	Suplementação excessiva de ferro
Translocação dos estoques de ferro hepático para o plasma	Hepatopatias
Destruição de hemácias	Anemia hemolítica intravascular ou extravascular
Redução na utilização de ferro	Envenenamento pelo chumbo, anemia hipoplásica

5 **Fonte:** Elaboração do autor.

6

7 2.4.2.5 Outras alterações bioquímicas associadas a desnutrição

8

9 Outras alterações bioquímicas podem, eventualmente, ser notadas em animais
10 com desnutrição. Em animais em privação alimentar prolongada, por exemplo, a baixa ingestão
11 de potássio pode resultar em hipocalemia, principalmente em gatos (SAKER & REMILLARD,
12 2010; WONG, 2016).

13 A baixa ingestão de proteínas pode resultar em reduzida concentração sérica
14 de nitrogênio uréico em cães saudáveis. Já em animais doentes, o elevado catabolismo proteico
15 durante a inanição frequentemente resulta em concentrações normais ou discretamente elevadas

1 (GONZALEZ et al., 2006; SAKER & REMILLARD, 2010; EIRMANN, 2016). Deste modo,
2 o balanço nitrogenado do paciente crítico avalia a intensidade da resposta metabólica ao
3 estresse, constituindo um bom índice de prognóstico, entretanto, não é válido nem como
4 marcador e nem para a monitoração do EN (ACOSTA et al., 2005; EIRMANN, 2016).

5 As concentrações séricas dos ácidos biliares e fosfatase alcalina, secundária
6 a colestase, aumentam em cães com dieta pobre em proteínas (SAKER & REMILLARD, 2010).

8 2.5 CONCLUSÃO DA REFERENCIAL TEÓRICO

9
10 Informações clínicas de tal relevância como o EN (5º parâmetro vital) ou
11 prognóstico não deveriam continuar sendo avaliados de formas subjetivas e despadronizadas
12 como são atualmente. Como os métodos mais confiáveis ou promissores de avaliação do EN
13 objetivos em humanos ainda não são acessíveis em medicina veterinária, como a TTR, proteína
14 ligadora do retinol, absorciometria de raios X de dupla energia, ressonância magnética, etc.,
15 nos resta a missão de descobirmos outras maneiras de diagnosticar e monitorar esta condição.

16 Frente às informações elencadas no referencial teórico, é possível notar que
17 existem muitas variáveis, de fácil mensuração, associadas ao EN e prognóstico em um exame
18 clínico (anamnese, exame físico e laboratorial), porém, muitas são, infelizmente, subjetivas,
19 insensíveis ou inespecíficas. Há diversos artigos avaliando-as isoladamente, porém, com poucas
20 informações sobre como organizá-las e avaliá-las em conjunto.

21 Considera-se, portanto, fundamental o desenvolvimento de pesquisas que
22 avaliem esses marcadores de EN e prognóstico simultaneamente, avaliando suas eficácias e
23 inter-relações. São especialmente interessantes, por serem acessíveis: o ECC, EMM, IMC,
24 hemograma, colesterol, albumina, PT, TF, TTR, CTLF, IST, PCR, relação PCR/albumina,
25 lactato, ureia e ferro. Isto poderia auxiliar na criação de protocolos de diagnóstico de
26 desnutrição e prognósticos mais confiáveis e objetivos, orientando e melhorando a conduta
27 clínica dos médicos veterinários.

29 REFERÊNCIAS

30
31 ABRAMOVITC, G.; PARRA, A. C.; FERNANDES, W. R. Variação de níveis séricos de
32 ferro, da capacidade total de ligação do ferro e da saturação da transferrina em equinos de
33 corrida, antes e após exercício físico. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 36, n.
34 3, p. 289-293, jul/set 2014.

- 1 ACOSTA, E. J.; GOMEZ-TELLO, V.; SANTANA, R. S. Nutritional assessment of the
2 severely ill patient. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 20, n. 2, p. 5-8, 2005.
- 3 AGARWAL, E.; FERGUSON, M.; BANKS, M.; BATTERHAM, M.; BAUER, J.; CAPRA,
4 S.; ISENRING, E. Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital
5 stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: results from the Nutrition Care
6 Day Survey 2010. **Clinical nutrition**, v. 32, n. 5, p. 737-745, 2013.
- 7 AGARWAL, E.; FERGUSON, M.; BANKS, M.; BAUER, J.; CAPRA, S.; ISENRING, E.
8 Nutritional status and dietary intake of acute care patients: results from the Nutrition Care
9 Day Survey 2010. **Clinical nutrition**, v. 31, n. 1, p. 41-47, 2012.
- 10 ALENCAR, N. X.; KOHAYAGAWA, A.; CAMPOS, K. C. H. Metabolismo do ferro nos
11 animais domésticos: revisão. **Revista de Educação Continuada do CRMV/SP, São Paulo**,
12 v. 5, n. 2, p.192-205, 2002.
- 13 ALLEN, S.E.; HOLM, J.L. Lactate: physiology and clinical utility. **Journal of Veterinary
14 Emergency and Critical Care**, v.18, n. 2, p.123-132, 2008.
- 15 ALMEIDA, M. R.; SARAIVA; M. J. Thyroxine binding to transthyretin variantstw variants
16 (TTR Pro 55 and Met 111) with particulary low binding affinity. **European Journal of
17 Endocrinology**, v. 135, n. 2, p. 226-230, 1996.
- 18 ALMEIDA, Z. C. L. **Cinética de agregação da proteína transtirretina: Contribuição Para
19 A Compreensão Dos Processos De Formação De Amilóide**. 2010. Coimbra, 108 f.
20 Dissertação (Mestrado em Química) - Curso de Pós-Graduação em Química – Universidade
21 de Coimbra.
- 22 ANDERSON, L. Metabolismo mineral. In: _____. **Nutrição**. 17. ed. Rio de Janeiro:
23 Guanabara Koogan, 1990. p. 63-92.
- 24 ANDO, Y.; NAKAMURA, M.; ARAKI, S. (2005). Transthyretin-related família amyloidotic
25 polyneuropathy. **Archives of neurology**, v. 62, n. 7, p. 1057-1062, 2005.
- 26 ANDREWS, G. Measurement of Serum Iron Concentration, TIBC and Serum Ferritin
27 Concentration. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's veterinary hematology**, 6.th.
28 Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. cap. 146, p. 1162-1164.
- 29 ANDREWS, N.C. Disorders of Iron Metabolism. **New England Journal of Medicine**. v.341,
30 n.26, p.1986-1995, 1999.
- 31 ANTUNES, M. S. **Pesquisa clínica e etiológica de anemia em cães**. 2010. Rio de Janeiro,
32 78f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
- 33 ANTUNES, S. A.; CANZIANI, M. E. F. Hecpidina: um importante regulador do
34 metabolismo de ferro na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 38, n. 3, p.
35 351-355, 2016.
- 36 ANZILIERO, D.; BAZZI, E.; PAIN, K. M.; VALLE, S. F.; KREUTZ, L. C. Determinação
37 dos níveis séricos de proteína C reativa (CRP) em cães com alterações dos parâmetros
38 hematológicos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 14, n. 2, p. 265-272, abr./jun. 2013.
- 39 ARAÚJO, A. C. T.; CAMPOS, J. A. D. B. Subsídio para a avaliação do estado nutricional de
40 crianças e adolescentes por meio de indicadores antropométricos. **Alimentos e Nutrição**,
41 Araraquara, v. 19, n. 2, p. 219-225, abr./jun. 2008.
- 42 ARCHER, C. C. A. **Relevância da determinação de proteína c reactiva em cirurgia –
43 estudo preliminar no cão**. 2008. Lisboa, 80f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)
44 – Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

- 1 ASSEM, H.; ABDEL, F. M.; MAHDY, N.; SHARAKY, O. Plasma fibronectin, serum
2 apoproteins, albumin and transferrin concentrations during nutritional repletion in protein
3 energy malnutrition. **Egyptian Society of Pediatric Allergy and Immunology**, Cairo, v. 2, n.
4 13, p. 209-224, 1996.
- 5 BACH-NGOHOUE, K.; BETTEMBOURG, A.; LE CARRER, D.; MASSON, D.; DENIS, M.
6 Évaluation clinico-biologique de la dénutrition. **Annales de biologie clinique**, v. 4, n. 62, p.
7 395-403, 2004.
- 8 BAKER, E. N.; LINDLEY, P. F. New perspectives on the structure and function of
9 transferrin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 47, n.5, p. 147-160, 1992.
- 10 BALDWIN, K.; BARTGES, J.; BUFFINGTON, T.; FREEMAN, L.M.; GRABO, W.M.;
11 LEGRED, J.; OSTWALD, D.Jr. AAHA Nutritional Assessment Guidelines for Dogs and
12 Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 4, p. 285 -296, 2010.
- 13 BALLY, M. R.; YILDIRIM, B. P. Z.; BOUNOURE, L.; GLOY, V.VL.; MUELLER, B.;
14 BRIEL, M.; SCHUETZ, P. Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical
15 Inpatients: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Internal Medicine**. v. 176, n. 1,
16 p. 43–53, 2016. DOI: doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6587.
- 17 BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D. Avaliação nutricional subjetiva. Parte 1 -
18 Revisão de sua validade após duas décadas de uso. **Arquivos de Gastroenterologia**, São
19 Paulo, v. 39, n. 3, p. 181-187, 2002.
- 20 BARCELOS, S. T. A.; DANTAS-CORRÊA, E. B.; ALENCAR, M. L. A.; SCHIAVON, L.
21 L.; NARCISO-SCHIAVON, J. L. Clinical and laboratory characteristics of cirrhotic patients
22 associated with moderate and severe malnutrition. **Revista chilena de nutrición**. v.41, n. 2, p.
23 10-19, jun. 2014. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182014000200003>.
- 24 BARROSO, R. M. V. **Determinação das principais proteínas de fase aguda e do índice**
25 **prognóstico inflamatório nutricional (IPIN) em cachorro-do-mato (cerdocyon thous -**
26 **linnaeus, 1766)**. 2016. Uberlândia, 64f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) -
27 Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias - Universidade Federal de Uberlândia.
- 28 BARROSO, R. M. V.; GALLEGOS, J. G.; TALHATE, J.; DENICOLLI, L.; IDERIHA, N. M.;
29 RABELO, R.; BERTOLINI, M. M.; SARMENTO, P. A utilização do lactato como marcador
30 biológico prognóstico. **UNESC em Revista**, v.9, n. 2, p.157 - 172, 2006.
- 31 BATTISTI, M. K. B.; SILVA, D. M.; REUSING, M. S. O.; BELTRAME, O. C.; SCHMIDTI,
32 E. M. S.; FAGLIARI, J. J.; DITTRICH, R. L.; GUÉRIOS, S. D. Acute phase proteins in
33 female dogs with mammary tumors. **Ciência Rural**, v.43, n.5, p.902-907, mai, 2013.
34 <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782013000500025>.
- 35 BAURES, P. W.; PETERSON, S. A.; KELLY, J. W. Discovering transthyreti amyloid fibril
36 inhibitors by screening. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 8, p. 1389-1401, 1998.
- 37 BAXTER, Y. C.; WAITZBERG, D. L.; PERES, G. Métodos não convencionais, estudo
38 dietético e medida da qualidade de vida. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e**
39 **parenteral na prática clínica**. 3th ed. São Paulo: Atheneu, 2000, cap. 20, p. 305-319.
- 40 BAZZI, N. B.; LEAL, V.; LIRA JÚNIOR, H. F.; SANTOS, J. M.; FERREIRA, M. G.; ZENI,
41 L. A. Z. R. Estado nutricional e tempo de jejum em pacientes submetidos a cirurgias
42 colorretais eletivas. **Nutrición clínica y dietética hospitalaria**, v. 36, n. 2, p. 103-110, 2016.
43 DOI: 10.12873/362bazzinicole.
- 44 BECK, F.K.; ROSENTHAL, T.C. Prealbumin: A Marker for Nutritional Evaluation.
45 **American family physician**, v. 65, n. 8, abr., 1575-1579, 2002.

- 1 BELETTINI, S. T; ALBERTON, L. R; SILVA, R. P. B; STEL, R. F; LOURENÇO5, W. S;
 2 PACHALY, J. R. Avaliação dos níveis séricos de lactato em cães submetidos a anestesia
 3 dissociativa. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 11,
 4 n. 2, p. 87-95, jul./dez. 2008.
- 5 BENJAMIN, D. Laboratory tests and nutritional assessment. **Pediatric Clinics of North**
 6 **America**, Maryland Heights, v. 36, n. 1, p. 139-156, 1989.
- 7 BHARADWAJ, S.; GINOYA, S.; TANDON, P.; GOHEL, T.D.; GUIRGUIS, J.; VALLABH,
 8 H.; JEVENN, A.; HANOUNEH, I. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional
 9 assessment. **Gastroenterology report**, v. 4, n. 4; p. 272-280, 2016.
- 10 BHRAONAIN, S.; LAWTON, L.D. Chronic malnutrition may in fact be an acute emergency.
 11 **The Journal of emergency medicine**, v. 44, n. 1, p. 72-74, 2013.
- 12 BJORNVAD, C. R.; NIELSEN, D. H.; ARMSTRONG, P. J.; MCEVOY, F.;
 13 HOELMKJAER, K. M.; JENSEN, K. S.; PEDERSEN, G. F.; KRISTENSEN, A. T.
 14 Evaluation of a ninepoint body condition scoring system in physically inactive pet cats.
 15 **American Journal of Veterinary Research, Schaumburg**, v. 72, n. 4, p. 33-37, 2011.
- 16 BLACK, S. G. (2005). **C-reactive protein: a study of its functional domains using**
 17 **transgenic mice**. Cleveland, 140f. Thesis (Doctor of Philosophy) - Department of
 18 Biochemistry - Case Western Reserve University.
- 19 BLAKE, C. C.; GEISON, M. J.; OATLEY, S. J. Structure of prealbumin: secondary, tertiary
 20 and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 angstroms. **Journal of**
 21 **Molecular Biology**, v. 121, n. 3, p. 339-356, 1978.
- 22 BOHN, A. A. Diagnosis of Disorders of Iron Metabolism in Dogs and Cats. **Clinics in**
 23 **Laboratory Medicine**. v. 35, n. 3, p. 579–590, set., 2015. DOI:
 24 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.007>.
- 25 BORGES, N. C. **Avaliação da composição corporal e desenvolvimento de equações para**
 26 **a estimativa de massa gorda e massa magra em felinos (Felis catus - Linnaeus, 1775)**
 27 **adultos**. 2006. 106 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciência
 28 Agrária e Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.
- 29 BOTTEON, P. T. L. Lactato na medicina veterinária – atualização conceitual. **Revista**
 30 **Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 34, n. 4, p. 283-287, out/dez, 2012.
- 31 BROOKS, D.; CHURCHILL, J.; FEIN, K.; LINDER, D.; MICHEL, K.; TUDOR, K.;
 32 WARD, E.; WITZEL, A. 2014 AAHA Weight Management Guidelines for Dogs and Cats.
 33 **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 50, n. 1, p. 1-11.
- 34 BRUNETTO, M. A. **Avaliação de suporte nutricional sobre a alta hospitalar em cães e**
 35 **gatos**. 2006. Jaboticabal, 86f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) –
 36 Universidade Estadual Paulista - Júlio de Mesquita Filho.
- 37 BRUNETTO, M. A.; GOMES, M.O.S.; ANDRE, M. R.; TESHIMA, E.; GONÇALVES, K.
 38 N. V.; PEREIRA, G. T.; FERRAUDO, A. S.; CARCIOFI, A. C. Effects of nutritional support
 39 on hospital outcome in dogs and cats. **Journal of veterinary Emergency and Critical Care**,
 40 San Antonio, v. 20, n. 2, p. 224 - 231, 2010.
- 41 BRUNETTO, M. A.; GOMES, M.O.S.; JEREMIAS, J. T; OLIVEIRA, L. D.; CARCIOFI, A.
 42 C. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. **Acta Scientiae**
 43 **Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, n. 2, p. 230-232, 2007a.

- 1 BRUNETTO, M. A.; GOMES, M.O.S.; TESHIMA, E.; OLIVEIRA, L. D.; CARCIOFI, A. C.
2 Nutrição parenteral: princípios básicos de administração. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto
3 Alegre, v. 35, n. 2, p. 236-238, 2007b.
- 4 BURTON, S. A.; HONOR, D. J.; MACKENZIE, A. L.; ECKERSALL, P. D.; MARKHAM,
5 R. J. F.; HORNEY, B. S. C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory
6 leukograms. **American Journal of Veterinary Research**, v. 55, n. 5, p. 613-618, 1994.
- 7 CACCIALANZA, R.; PALLADINI, G.; KLERSY, C.; CEREDA, E.; BONARDI, C.;
8 QUARLERI, L.; VADACCA, G.; ALBERTINI R.; MERLINI, G. Serum prealbumin: An
9 independent marker of short-term energy intake in the presence of multiple-organ disease
10 involvement. **Nutrition**, v. 29, n. 1; p. 580–582, 2013. DOI:
11 <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.08.007>
- 12 CALAMITA, Z.; BURINI, R. C. Fatores reguladores dos níveis plasmáticos de transtirretina
13 e proteína ligadora do retinol. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**. Rio de Janeiro, v. 29,
14 n. 4, p. 148-153, 1993.
- 15 CALDER, P.C. Feeding the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 72, n.
16 3, p. 299–309, 2013.
- 17 CALVO, D. B. **Estudo das concentrações de proteína C-reativa sérica e líquórica em cães**
18 **com epilepsia idiopática**. 2012. São Paulo, 80f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Curso
19 de Pós-Graduação em Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
20 da Universidade de São Paulo.
- 21 CAMPILLO, B.; PAILLAUD, E.; UZAN, I.; MERLIER, I.; ABDELLAOUI, M.;
22 PERENNEC, J. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence
23 of the pathology and changes in anthropometric parameters. **Clinical Nutrition**, Texas, v. 23,
24 n. 4, p. 551-559, 2004.
- 25 CANÇADO, R. D.; LOBO, C.; FRIEDRICH, J. R. Tratamento da anemia ferropriva com
26 ferro por via oral. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 121-
27 128, 2010.
- 28 CARDOSO, R.M.; DE OLIVEIRA, R.M.C.; KNOBEL, E. Triagem e avaliação nutricional.
29 In: KNOBEL, E.; DE OLIVEIRA, R. M.; CAL, R. G. **Terapia intensiva em nutrição**. São
30 Paulo: Atheneu, 2005, p.294.
- 31 CARNEIRO, L. F. R. **Proteínas de fase aguda em cães com diferentes escores corporais**.
32 2013. Goiânia, 100f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária e
33 Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.
- 34 CARVALHO, C. C. D.; RÊGO, E. W.; QUEQUE, M.; SOARES, P. C. Avaliação da proteína
35 C reativa, fibrinogênio e leucograma em cadelas com e sem piometra. **Medicina Veterinária**,
36 Recife, v. 2, n. 2, p. 1-8, 2008.
- 37 CASATI, A.; MUTTINI, S.; LEGGIERI, C.; COLOMBO, S.; GIORGI, E.; TORRI, G. Rapid
38 turnover proteins in critically ill ICU patients. Negative acute phase proteins or nutritional
39 indicators? **Minerva Anestesiologica**, v. 64, n.4, p. 345-50, 1998.
- 40 CASE, L; DARISTOTLE, L.; HAYEK, M. G.; RAASCH, M. F. Energy and Water. In:
41 _____. **Canine and feline nutrition: a resource for companion animal professionals**. 3. ed.
42 Missouri: Mosby Elsevier, 2011, cap. 1, p. 3-12.
- 43 CERÓN, J. J.; ECKERSALL, P. D.; MARTINEZ-SUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs
44 and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa
45 Barbara, v. 34, n. 2, p. 85-99, 2005.

- 1 CHANDLER, M. L.; GRECO, D. S.; FETTMAN, M. J. Hypermetabolism in illness and
2 injury. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 14, n.
3 10, p. 1284-1290, 1992.
- 4 CHANDLER, M. L.; GUNN-MOORE, D. A. Nutritional status of canine and feline patients
5 admitted to a referral veterinary internal medicine service. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8,
6 p. 2050-2052, 2004.
- 7 CHENG, V.; INABA, K.; HALTMEIER, T.; GUTIERREZ, A.; SIBONI, S.; BENJAMIN, E.;
8 LAM, L.; DEMETRIADES, D. Serum transthyretin is a predictor of clinical outcomes in
9 critically ill trauma patients. **Surgery**, v. 158, n. 2, p. 438-444, 2015.
- 10 CHRISTENSEN, M. B.; LANGHORN, R.; GODDARD, A.; ANDREASEN, E. B.;
11 MOLDAL, E.; TVARIJONAVICIUTE, A.; KIRPENSTEIJN, J.; JAKOBSEN, S.;
12 PERSSON, F.; KJELGAARD-HANSEN, M. Comparison of serum amyloid A and C-reactive
13 protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. **Canadian Veterinary**
14 **Journal**, v. 55, n. 4, p. 161-168, 2014. ISSN: 0008-5286.
- 15 COELHO, A. O.; MUNDIM, A. V.; HORTÊNCIO, S. M.; GUIMARÃES, E. C., Influência
16 dos fatores etários e sexuais nos valores de ferro sérico em cães Doberman. **Veterinária**
17 **Notícias**, Uberlândia, v. 12, n. 2, p. 101, 2006.
- 18 COELHO, S. B. **Eletroforese das proteínas séricas e urinárias de cães com erliquiose**
19 **subclínica**. 2015. Jaboticabal. 65f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) –
20 Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Faculdade de Ciências Agrárias e
21 Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal.
- 22 COHEN, S.; NATHAN, J.A.; GOLDBERG, A.L. Muscle wasting in disease: molecular
23 mechanisms and promising therapies. **Nature Reviews Drug discovery**, v. 14, n. 1, 58-74.
24 2015
- 25 COLOMBO, J.; PELLICCIOLI, I.; BONANOMI, E. Nutritional Status Assessment in
26 Critically Ill Children. **Critical care medicine**, v. 44, n. 10, p. e1007. 2016.
- 27 COLON, W.; KELLY, J. W. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid
28 fibril formation in vitro. **Biochemistry**, v. 31, n. 36, p. 8654-8660, p. 1992.
- 29 CONSTANT, J. S.; FENG, J. J.; ZABEL, D. D.; YUAN, H.; SUH, D.Y., SCHEUENSTUHL,
30 H.; HUNT, T. K.; HUSSAIN, M. Z. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from
31 macrophages: a possible alternative to hypoxia. **Wound Repair and Regeneration**. v. 8, n. 5,
32 p. 353-60, 2000.
- 33 COOK, J.D. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. In: _____.
34 **Hematology**. San Diego: American Society of Haematology Educational Program Book,
35 2003, p. 53-61.
- 36 CORBEE, R. J.; KERKHOVEN, W. J. S. V. Nutritional Support of Dogs and Cats after
37 Surgery or Illness. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 4, n. 4, p. 44-57, 2014. DOI:
38 <http://dx.doi.org/10.4236/ojvm.2014.44006>.
- 39 CORKINS, M. R.; GUENTER, P.; DIMARIA-GHALILI, R. A.; JENSEN, G. L.; MALONE,
40 A.; MILLER, S.; PATEL, V.; PLOGSTED, S.; RESNICK, H. E. Malnutrition Diagnoses in
41 Hospitalized Patients -United States, 2010. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.
42 38, n. 2, p. 186–195, fev. 2014. DOI: 10.1177/0148607113512154.
- 43 CORREA, C. R.; ANGELELI, A. Y. O.; CAMARGO, N. R.; BURINI, L. B.; CARLOS R.
44 Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional

- 1 (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3,
2 2002.
- 3 CORTELLINI, S.; SETH, M; KELLETT-GREGORY, L.M. Plasma lactate concentrations in
4 septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007–2012). **Journal of Veterinary**
5 **Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 3, p. 388–395. 2015.
- 6 CRAY, C.; ZAIAS, J.; ALTMAN, N. H. Acute phase response in animals: A review.
7 **Comparative Medicine**, Memphis, v. 59, n. 6, p. 517-526, 2009.
- 8 CUETO, L. Z.; SOLDAN, R. S. P.; LUISA, G. S. M. Utilidad del índice de pronóstico
9 inflamatorio y nutricional (PINI) en el diagnóstico de niños con desnutrición grave. **Gaceta**
10 **Médica Boliviana**, v. 35, n. 1, p. 7-11, 2012. ISSN: 1012-2966.
- 11 CYNOBER, L. Basics in clinical nutrition: Some laboratory measures of response to nutrition
12 in research and clinical studies. **E-SPEN, The European e-Journal of Clinical Nutrition**
13 **and Metabolism**, Paris, v. 4, p. 226–228, 2009.
- 14 DALE, J. C.; BURRITT, M. F.; ZINSMEISTER, A. R. Diurnal variation of serum iron, iron-
15 binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. **American Journal of Clinical**
16 **Pathology**, v. 117, n. 5, p. 802-808, 2002.
- 17 DAMAS, A. M.; SARAIVA, M. J. Review: TTR amyloidosis- Structural feature leading to
18 protein aggregation and their implications on the therapeutic strategies. **Journal of**
19 **Structural Biology**, v. 130, n. 2, p. 290-299, 2000.
- 20 DAVIS, C. J.; SOWA, D.; KEIM, K. S.; KINNARE, K.; PETERSON, S. The use of
21 prealbumin and c-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving
22 enteral nutrition in an urban medical center. **Journal of parenteral and enteral nutrition**, v.
23 36, n. 2, p. 197-204, mar. 2012. DOI: 10.1177/0148607111413896.
- 24 DELLIÈRE, S.; CYNOBER, L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? **Clinical**
25 **Nutrition**, v. 36, n. 2, p. 364–370. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.004>.
- 26 DETSKY, A.S. Nutritional status assessment: does it improve diagnostic or prognostic
27 information? **Nutrition**, Syracuse. v. 7, n. 1, p. 37-38, 1991.
- 28 DIEZ, M.; NGUYEN, P. Obesity: epidemiology, pathophysiology and management of the
29 obese dog. In: PIBOT, P.; BIOUSSE, ELLIOTT, V. Encyclopedia of canine clinical
30 nutrition. Aimargues: Aniwa SAS, p. 4-59, 2006.
- 31 ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and
32 inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal, London**, v.185, n. 1, p. 23-
33 27, 2010.
- 34 ECKERSALL, P. D.; SAINI, P. K.; MCCOMB, C. The acute phase response of acid soluble
35 glycoprotein, alpha1-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein, in
36 the pig. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 51, n. 3, p. 377-385, 1996.
- 37 ECKERSALL, P. D.; SCHMIDT, E. M. S. The final hurdles for acute phase protein analysis
38 in small animal practice. **Journal of Small Animal Practice**. v. 55, n. 1, p. 1-3, jan. 2014.
39 DOI: 10.1111/jsap.12168.
- 40 EDNEY, A. T.; SMITH, P. M. Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the
41 United Kingdom. **Veterinary Record**, Birmingham, v. 118, n. 14, p. 391-396, abril, 1986.
- 42 EICHELBERGER, M.; JORAY, M.L.; PERRIG, M.; BODMER, M.; STANGA, Z.
43 Management of patients during hunger strike and refeeding phase. **Nutrition**, v. 30, n. 11, p.
44 1372-1378, 2014.

- 1 EIRMAN, L. Nutritional Assessment. The Veterinary clinics of North America. **Small**
2 **animal practice**, v. 46, n. 5, p. 855-867. 2016.
- 3 EL-SAYED, A. H. Study of Plasma Albumin, Transferrin, and Fibronectin in Children with
4 Mild to Moderate Protein-energy Malnutrition, **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 44, n. 6, p.
5 362-365, 1998.
- 6 ERNEST, N.; AKPAN, P.; UKO, E. Reduced Levels of Some Iron Parameters of Protein
7 Energy Malnourished Children in Calabar, Nigeria. **Journal of Biology, Agriculture and**
8 **Healthcare**, v. 3, n. 13, p. 114-120. 2013.
- 9 EVANS, D.; MCNAMARA, L.; MASKEW, M.; SELIBAS, K.; VAN AMSTERDAM, D.;
10 BAINES, N.; WEBSTER, T.; SANNE, I. Impact of nutritional supplementation on immune
11 response, body mass index and bioelectrical impedance in HIV-positive patients starting
12 antiretroviral therapy. **Nutrition journal**, v. 12, n. 3, p. 111, 2013.
- 13 FABRETTI, A. K. **Avaliação clínica, laboratorial e perfil eletroforético para a**
14 **determinação do estado nutricional e prognóstico de cães hospitalizados**. 2013. Londrina,
15 122f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Curso de Pós-Graduação em Ciência
16 Animal – Universidade Estadual de Londrina.
- 17 FABRETTI, A. K.; FONSECA, I. B.; COELHO, A. F.; SILVA, C. N.; PEREIRA, P. M
18 Evaluation of clinical, laboratory, and electrophoretic profiles for diagnosis of malnutrition in
19 hospitalized dogs. **Semina: Ciências Agrárias**. v. 36, n. 1, p. 217-230, jan./fev. 2015
- 20 FABRETTI, A. K.; FONSECA, I. B.; PANCIERI, I. V. C.; KNUPP, F. C.; BORDINI, D. M.;
21 PEREIRA, P. M. Avaliação clínica, laboratorial e perfil eletroforético na determinação do
22 prognóstico de cães hospitalizados. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v. 35, n. 6, p. 3113-
23 3126, nov./dez. 2014.
- 24 FABRETTI, A.K.; COELHO, A.F.; SILVA, C.N.; PINCELLI, V.; SUHETT, W.G.;
25 PEREIRA, P.M. Associação entre lactato sanguíneo com a oxigenoterapia em cães anêmicos
26 com indicação de transfusão sanguínea. **Nosso Clínico**, v. 19, n. 3, p. 32-37, 2016.
- 27 FERNANDEZ, C.A.; MAZA, P.B.; CASARIEGO, V.A.; TAIBO, V.R.; GOMEZ, L.J.J.;
28 RODRIGUEZ, C.I.; POMAR, B.M.D. Food intake and nutritional status influence outcomes
29 in hospitalized hematology-oncology patients. **Nutricion hospitalaria**, v. 31, n. 6, p. 2598-
30 2605, 2015.
- 31 FLECK, A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during
32 inflammation. **Proceedings of the Nutrition Society**. v. 48, n. 3, p. 347–354, 1989.
- 33 FLECK, A.; COLLEY, C. M.; MYERES, M. A. Liver export proteins and trauma. **British**
34 **Medical Bulletin**. Edinburgh, v. 41,n. 3, p. 265-273, 1985.
- 35 FLORIANO, B. P.; OLIVEIRA, G. C. V.; VIVAN, M. C. R.; OLIVA, V. N. L. S. Lactato
36 sanguíneo na avaliação dos efeitos da peridural torácica em cães anestesiados pelo isoflurano.
37 **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 3, p.574-579, mar, 2010.
- 38 FONTAINE, S. J. **The role of C-reactive protein as a biomarker in dogs with**
39 **lymphosarcoma**. 2012. Glasgow, 140f. Dissertation (Master in Veterinary Science) - School
40 of Veterinary Medicine – University of Glasgow.
- 41 FONTOURA, C. S. M; CRUZ, D. O.; LONDERO, L. G.; VIEIRA, R. M. Avaliação
42 nutricional de paciente crítico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 18, n.
43 3, p. 298-306, jul./set. 2006.

- 1 FOY, D. S.; FRIEDRICH, K. R.; BACH, J. F. Evaluation of iron deficiency using
2 reticulocyte indices in dogs enrolled in a blood donor program. **Journal of Veterinary**
3 **Internal Medicine**, v. 29, n. 5, p. 1376-1380, 2015.
- 4 FREEMAN, L.M. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and
5 cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 26, n. 1, 3-17, 2012.
- 6 FREITAS, J. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C.; LOPES NETO, B. E.; SANTOS, G. J.;
7 ABREU, C. R.; BRAGA, R. R.; CAMPOS, R. D. E. M.; OLIVEIRA, L. F. Clinical and
8 laboratory alterations in dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*. **Revista da**
9 **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, n. 1, p. 24-29, 2012.
- 10 FUHRMAN, M. P.; CHARNEY, P.; MUELLER, C. M. Hepatic proteins and nutrition
11 assessment. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 104, n. 8, p. 1258-
12 1264, 2004.
- 13 GABAY, C.; KUSHNER, I. Mechanism of disease: acute-phase proteins and other systemic
14 responses to inflammation. **The New England Journal of Medicine: Research & Review**, v.
15 340, n. 2, p. 448-454, 1999.
- 16 GAGNE, J.W.; WAKSHLAG, J.P. Pathophysiology and clinical approach to malnutrition in
17 dogs and cats. In: CHAN, D.L. (ed.). **Nutritional Management of Hospitalized Small**
18 **Animals**, 1 ed. London: John Wiley & Sons, 2015, cap. 24, p. 117-126.
- 19 GANZ, T. Iron metabolism. In: KAUSHANSKY, K.; LICHTMAN, J. P.; PRCHAL, J.;
20 LEVI, M. M. In: _____. **Williams hematology**. 9. th. New York: Mcgraw-Hill Global
21 Education Holdings, 2015, cap. 42, p. 511-553
- 22 GARCIA, M. P. M. Anorexia secundaria: fisiología y tratamiento. **Revista de**
23 **Gastroenterología de México**, v. 70, n. 3, p. 94-95, 2005.
- 24 GERMAN, A. J.; HOLDEN, S. L.; MOXHAM, G. L.; HOLMES, K. L.; HACKETT, R. M.;
25 RAWLINGS, J. M. A Simple, Reliable Tool for Owners to Assess the Body Condition of
26 Their Dog or Cat. **Journal of Nutrition**, Houston, v. 136, n. 7, p. 2031-2033, 2006.
- 27 GOMIDE, L.M.E.; MARTINS, C. B.; OROZCO, C. A. G.; SAMPAIO R. C. L.;
28 BALDISSERA, T. B.; Vilmar; LACERDA NETO, J. C. Concentração sanguínea de lactato
29 em equinos durante a prova de fundo do concurso completo de equitação. **Ciência Rural**,
30 Santa Maria, v. 26, n. 2, p. 509-513, mar/abril, 2006.
- 31 GONZÁLEZ, F. H. D.; CARVALHO, V.; MOLLER, V. A.; DUARTE, F. R. Perfil
32 bioquímico de cães e gatos na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivo**
33 **Faculdade Veterinária**, v. 29, n. 1, p. 1-6, 2001.
- 34 GONZALEZ, M. J. C.; CULEBRAS-FERNANDEZ, J. M.; GARCIA, L.; MATEOS, A.
35 Recommendations for the nutritional assessment of critically ill patients. **Revista médica de**
36 **Chile**, v. 134, n. 8, p. 1049-1056, 2006.
- 37 GROTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de**
38 **Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 22-28, 2010.
- 39 GROTO, H.Z.W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos
40 envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 30, n.
41 5, p. 390-397, 2008.
- 42 GUNTHER, K. Diagnosing and managing iron deficiency anaemia in adults. **CME**, v. 26, n.
43 5, p. 232-236, 2008.

- 1 GUO, S.; HE, X.; CHEN, Q.; YANG, G.; YAO, K.; DONG, P.; YE, Y.; CHEN, D.; ZHANG,
2 Z.; QIN, Z.; LIU, Z.; XUE, Y.; ZHANG, M.; LIU, R.; ZHOU, F.; HAN, H. The C-reactive
3 protein/albumin ratio, a validated prognostic score, predicts outcome of surgical renal cell
4 carcinoma patients. **BMC cancer**, v. 17, n. 4; p. 171. 2017
- 5 HARDIE, E. M.; JAYAWICKRAMA, J.; DUFF, L. C.; BECKER, K. M. Prognostic
6 Indicators of Survival In High-Risk Canine Surgery Patients. **Journal of Veterinary
7 Emergency and Critical Care**, v. 5, n. 1, p. 42-49, 1995.
- 8 HAVERKATE, F.; THOMPSON, S. G.; PYKE, S. D. M.; GALLIMORE, J. R.; PEPYS, M.
9 B. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina.
10 **Lancet**, v. 349, n. 9050, p. 462-466, 1997.
- 11 HAYS, V. W; SWENSON, M. J. Minerais. In: REECE, W O. Dukes fisiologia dos animais
12 domésticos. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 35, p. 471-487.
- 13 HEJAZI, N.; MAZLOOM, Z.; ZAND, F.; REZAIANZADEH, A.; AMINI, A. Nutritional
14 Assessment in Critically Ill Patients. **Iranian journal of medical sciences**, v. 41, n. 3, p. 171-
15 179. 2016.
- 16 HESBACH, A. L. Techniques for objective outcome assessment. **Clinical Techniques in
17 Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 22, n. 3, p. 146-154, 2007.
- 18 HEYWARD, V. ASEP methods recommendation: body composition assessment. **Journal of
19 Exercise Physiology**, Albuquerque, v. 4, n. 4, p. 1-12, 2001.
- 20 HIGGINS, P. A.; DALY, B. J.; LIPSON, A. R.; SU-ER, G. Assessing nutritional status in
21 chronically ill adult patients. **American Journal of Critical Care**, v. 15, n. 1, p. 1-99, 2006.
- 22 HUGHES D. Lactate: What does it really tell us? In: INTERNATIONAL
23 VETERINARY EMERGENCY AND CRITICAL CARE SYMPOSIUM, 16., 2010, San
24 Antonio. **Proceedings...** San Antonio: Veterinary Emergency and Critical Care Society,
25 2010, p. 363- 368.
- 26 HURT, R.T.; MCCLAVE, S.A. Nutritional Assessment in Primary Care. **The Medical clinics
27 of North America**, v. 100, n. 6, p. 1169-1183. 2016.
- 28 ILAVSKA, S.; HORVATHOVA, M.; SZABOVA, M.; NEMESSANYI, T.; JAHNOVA, E.;
29 TULINSKA, J.; LISKOVA, A.; WSOLOVA, L.; STARUCHOVA, M.; VOLKOVOVA, K.
30 Association between the human immune response and body mass index. **Human
31 immunology**, v. 73, n. 5, p. 480-485. 2012.
- 32 INGENBLEEK, Y., CARPENTIER, Y. A. A prognostic inflammatory and nutritional index
33 scoring critically ill patients. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v.
34 55, n. 1, p. 91-101, 1985.
- 35 INGENBLEEK, Y.; BERNSTEIN, L. H. Plasma Transthyretin as a Biomarker of Lean Body
36 Mass and Catabolic States. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, v. 6, n.2,
37 p. 572-580, 2015. DOI:10.3945/an.115.008508.
- 38 JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Pennsylvania: Lea & Febiger. 1993. 417p.
- 39 JANSSENS, U. Critically ill patients with high serum lactate have poor prognosis. **Deutsche
40 medizinische Wochenschrift**, v. 141, n. 4, p. 385. 2016.
- 41 JEEJEEBHOY, K. N. **Nutritional assessment**. **Nutrition**, v. 2, n. 16, p. 585-590, 2000.
- 42 JIALAL, I.; DEVARAJ, S.; VENUGOPAL, S. K. C-Reactive Protein: Risk Marker or
43 Mediator in Atherothrombosis? **Hypertension**, v. 44, p. 6-11, 2004.

- 1 JIANG, X.; BUXBAUM, J. N.; KELLY, J. W. (2001). The variant V112I cardiomyopathy
2 variant of transthyretin increases the velocity of rate-limiting tetramer dissociation resulting in
3 accelerated amyloidosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 98, n. 26, p.
4 14943-14948.
- 5 JITPEANA, S.; HOLSTA, B. S.; HÖGLUNDA, O. V.; PETTERSSONA, A.; OLSSONB, U.;
6 STRAGEA, E.; SÖDERSTENC, F.; HAGMANA, R. Serum insulin-like growth factor-I, iron,
7 C-reactive protein, and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with piometra.
8 **Theriogenology**, v. 82, n. 1, p. 43–481, jul. 2014. DOI:
9 <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.02.014>.
- 10 JOHNSON, A. M.; MERLINI, G.; SHELDON, J.; ICHIHARA, K. Clinical indications for
11 plasma proteins assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. **Clinical**
12 **Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 45, n. 3, p. 419-426, 2007.
- 13 KAMIMURA, M. A.; BAXMANN, A.; SAMPAIO, L. R.; CUPPARI, L. Avaliação
14 nutricional. In: CUPPARI, L. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar – Nutrição**
15 **Clínica no Adulto**. 3. ed. Barueri: Ed. Manole, 2014, cap. 4, p. 89-128.
- 16 KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic**
17 **animals**. 6th. ed. Nova York: Elsevier, 2008, 916p.
- 18 KARAGIANNIS, M. H.; RENIKER, A. N.; KERL, M. E.; MANN, F. A. Lactate
19 measurement as an indicator of perfusion. **Compendium on Continuing Education for the**
20 **Practicing Veterinarian**, v. 28, n. 4, p. 287-298, 2006.
- 21 KARLSSONA, I.; WERNERSSONA, S.; AMBROSEN, A.; KINDAHLB, H.;
22 SÖDERSTENC, F.; WANGA, L.; HAGMANB, R. Increased concentrations of C-reactive
23 protein but not high-mobility group box 1 in dogs with naturally occurring sepsis. **Veterinary**
24 **Immunology and Immunopathology**. v. 156, n. 1, p. 64–72, nov. 2013. DOI:
25 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.09.011>.
- 26 KATAOKA, A.; SANTANA, A. E.; SEKI, M. C. Alterações do proteinograma sérico em
27 cães naturalmente infectados por ehrlichia canis. **Ars Veterinaria**, Jaboticabal, v. 22, n. 2, p.
28 98-102, 2006.
- 29 KIM, K.; SON, H.; HONG, N.; LEE, D. Associations of Serum Ferritin and Transferrin %
30 Saturation With All-cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality: Third National
31 Health and Nutrition Examination Survey Follow-up Study. **Journal of Preventive Medicine**
32 **and Public Health**, v. 45, n. 3, p. 196-203, 2012.
33 <http://dx.doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.3.196>
- 34 KISS, J. E.; STEELE, W. R.; WRIGHT, D. J.; MAST, A. E.; CAREY, P. M.; MURPHY, E.
35 L.; GOTTSCHALL, J. L.; SIMON, T. L.; CABLE, R. G. Laboratory variables for assessing
36 iron deficiency in REDSII Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. **Transfusion**, v. 53, n.
37 11, p. 2766–2775, 2013.
- 38 KJELGAARD-HANSEN, M.; STROM, H.; MIKKELSEN, L. F.; ERIKSEN, T.; JENSEN,
39 A. L.; LUNTANG-JENSEN, M. Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of
40 the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. **Veterinary Clinical**
41 **Pathology**, v. 42, n. 2, p. 342-345, 2013.
- 42 KLIP, I.T.; COMIN-COLET, J.; VOORS, A.A.; PONIKOWSKI, P.; ENJUANES, C.;
43 BANASIAK, W.; LOK, D.J.; ROSENTRYT, P.; TORRENS, A.; POLONSKI, L.; VAN
44 VELDHUISEN, D.J.; VAN DER MEER, P.; JANKOWSKA, E.A. Iron deficiency in chronic

- 1 heart failure: an international pooled analysis. **American heart journal**, v. 165, n. 4, p. 575-
2 582. 2013
- 3 KOLISKI, A.; CAT, I.; GIRALDI, D. J.; CAT, M. L. Lactato sérico como marcador
4 prognóstico em crianças gravemente doentes. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n 4,
5 p. 287-292, jul/ago., 2005.
- 6 KUNIMURA, A.; ISHII, H.; UETANI, T.; AOKI, T.; HARADA, K.; HIRAYAMA, K.;
7 NEGISHI, Y.; SHIBATA, Y.; SUMI, T.; KAWASHIMA, K.; TATAMI, Y.; KAWAMIYA,
8 T.; YAMAMOTO, D.; SUZUKI, S.; AMANO, T.; MUROHARA, T. Impact of nutritional
9 assessment and body mass index on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary
10 artery disease. **International journal of cardiology**, v. 230, n. 3, p. 653-658. 2017.
- 11 KUSHNER, I.; FELDMANN, G. Control of the acute phase response. Demonstration of C-
12 reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the
13 rabbit. **Journal of Experimental Medicine**, v. 148, n. 2, p. 466-477, 1998.
- 14 LAFLAMME, D. Development and validation of a body condition score system for cats: A
15 clinical Tool. **Feline Practice**, Santa Barbara, v. 25, n. 5, p. 13-18, 1997b.
- 16 LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs.
17 **Canine Practice**, Santa Barbara, v. 22, n. 4, p. 10-15, 1997a.
- 18 LAFLAMME, D. P. Understanding and managing obesity in dogs and cats. **Veterinary**
19 **Clinics Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 36, p. 1283-1295, 2006.
- 20 LAFLAMME, D. P.; KEALY, R.D.; SCHMIDT, D. A. Estimation of Body Fat by Body
21 Condition Score. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Ohio, v. 8, n. 2, p. 154, 1994.
- 22 LAI, Z.; COLON, W., KELLY, J. W. The acid-mediated denaturation pathway of
23 transthyretin yields a conformational intermediate which can self-assemble into amyloid.
24 **Biochemistry**, v. 35, n. 20, p. 6470-6482, 1996.
- 25 LEHNINGER, A. L.; NELSON, D.L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**.
26 6. ed. São Paulo: Artmed, 1304 p.
- 27 LEMOS, A. R.; ISMAEL, L. A. S.; BOATO, C. C. M.; BORGES, M. T. F.; RONDÓ, P. H.
28 C. a hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro.
29 **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 596-599, 2010.
- 30 LI, N.; TIAN, G.W.; WANG, Y.; ZHANG, H.; WANG, Z.H.; LI, G. 2017. Prognostic Role of
31 the Pretreatment C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Solid Cancers: A Meta-Analysis.
32 **Scientific reports**, v. 7, n. 3, p. 41298.
- 33 LIMA, S. L.; ONGB, K. C. B.; CHANC, Y. H.; LOKED, W. C.; MAREE FERGUSONE, M.;
34 DANIELS, L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay,
35 readmission and 3-year mortality. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 3, p. 345-350, jun., 2012.
36 ISSN: 0261-5614.
- 37 LLOYD, D.H.; MARSH, K. A. Optimizing skin and coat condition in the dog. **Waltham**
38 **Focus**, v. 9, n. 2, p. 2-7, 1999.
- 39 LOGAN, S.; HILDEBRANDT, L. A. The use of prealbumin to enhance nutrition-intervention
40 screening and monitoring of the malnourished patient. **Nutrition Today**, v. 38, n.4, p. 134-
41 135, 2003.
- 42 LONGO, V.D.; MATTSON, M.P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications.
43 **Cell metabolism**, v. 19, n. 2, p. 181-192, 2014.

- 1 LOURENCO, P.; SILVA, S.; FRIOES, F.; ALVELOS, M.; AMORIM, M.; COUTO, M.;
 2 TORRES-RAMALHO, P.; GUIMARAES, J.T.; ARAUJO, J.P.; BETTENCOURT, P. Low
 3 prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. **Heart**, v. 100, n. 22;
 4 p. 1780-1785, 2014.
- 5 LYKKE, M.; HOTHER, A.L.; HANSEN, C.F.; FRIIS, H.; MOLGAARD, C.;
 6 MICHAELSEN, K.F.; BRIEND, A.; LARSEN, T.; SANGILD, P.T.; THYMANN, T.
 7 Malnutrition induces gut atrophy and increases hepatic fat infiltration: studies in a pig model
 8 of childhood malnutrition. **American journal of translational research**, v. 5, n. 5, p. 543-
 9 554, 2013.
- 10 MAICÁ, A.O.; SCHWEIGERT, I. D. Avaliação nutricional em pacientes graves. **Revista**
 11 **Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 3, p. 286-295, 2008.
- 12 MARTINEZ-SUBIELA, S.; STRAUSS-AYALI, D.; CERÓN, J. J.; BANETH, G. Acute
 13 phase protein response in experimental canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v.
 14 180, n. 3, p. 197-202, 2011.
- 15 MATTSON, M.P.; LONGO, V.D.; HARVIE, M. Impact of intermittent fasting on health and
 16 disease processes. **Ageing research reviews**, v. 16, n. 4, p. 1568-1637, 2016.
- 17 MAULDIN, G. E.; DAVIDSON, J. R. Suporte nutricional em cães e gatos hospitalizados. In:
 18 SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. Barueri: Manole, 2007. cap. 5, p.
 19 87-91.
- 20 MCCLAVE, S. A.; TAYLOR, B. E.; MARTINDALE, R. G.; WARREN, M. M.; JOHNSON,
 21 D. R.; BRAUNSCHWEIG, C.; MCCARTHY, M. S.; DAVANOS, E.; RICE, T. W.; CRESCI,
 22 G. A.; GERVASIO, J. M.; SACKS, G. S.; ROBERTS, P. R.; COMPHER, C. Guidelines for
 23 the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient:
 24 Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral
 25 Nutrition (A.S.P.E.N.). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40 n. 2, p. 159–
 26 211, fev., 2016. DOI: 10.1177/0148607115621863.
- 27 MCKONE, T.; DAVIS, A.; DEAN, R. Fibronectin: a new nutritional parameter. **The**
 28 **American Journal of Surgery**, Birmingham, v. 51, n. 6, p. 336-339, 1985.
- 29 MCPHERSON, R. A. Proteínas específicas. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e**
 30 **tratamento por métodos laboratoriais**. 18. ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 245- 60.
- 31 MEANS, R. T. J. R. Recent development in the anemia of chronic disease. **Current**
 32 **hematology reports**, v. 2, n. 6, p.116-121, 2003.
- 33 MEGUID, M. M.; COLLIER, M. D.; HOWARD, L. J. Uncomplicated and stressed
 34 starvation. **Surgical Clinics of North America**, v. 61, n. 3, p. 529-43, jun. 1981.
- 35 MEIJERS, J. M. M.; SCHUEREN, M. A. E. B.; SCHOLS, J. M. G. A.; SOETERS, P. B.;
 36 HALFENS, R. J. G. Defining malnutrition: mission or mission impossible? **Nutrition**, Texas,
 37 v. 4, n. 26, p.432-440, 2010.
- 38 MERHI, V. A. L.; RAVELLI, M. N.; FERREIRA, D. V. M.; OLIVEIRA, M. R. M. Relação
 39 de concordância entre a avaliação subjetiva global e o índice de massa corporal em pacientes
 40 hospitalizados. **Brazilian Journal of Food and Nutrition**, Araraquara, v. 18, n. 4, p. 375-
 41 380, 2007.
- 42 MICHEL, K. E; ANDERSON, W.; CUPP, C.; LAFLAMME D. Validation of a subjective
 43 muscle mass scoring system for cats. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**,
 44 Bogen, v. 93, n. 6, p. 806, 2009.

- 1 MICHEL, K.E. Using a Diet History to Improve Adherence to Dietary Recommendations.
2 **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 31, n. 1, jan. p. 22-24, 2009.
- 3 MICHELSEN, J.; HELLER, J.; WILLS, F.; NOBLE, G. K. Effect of surgeon experience on
4 postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy
5 in the dog: a randomised trial. **Australian Veterinary Journal**, v. 91, n. 4, p. 474-478, nov.,
6 2012. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2012.01013.x.
- 7 MIDHA, N. K.; STRATTON, C. W. Laboratory tests in critical care. **Critical Care Clinics**,
8 v. 14, n. 1, p. 15-34, 1998.
- 9 MILLION, M.; DIALLO, A.; RAOULT, D. Gut microbiota and malnutrition. **Microbial**
10 **pathogenesis**, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2016.
- 11 MISCHKE, R.; WATERSTON, M.; ECKERSALL, P.D. Changes in C-reactive protein and
12 haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia. **The Veterinary Journal**, v. 174, n. 1, p. 188-
13 192, 2006.
- 14 MISHRA, S.; VARDEY, S. K.; TAPARIA, P.; KOOLWAL, S. Role of Prealbumin and
15 Transferrin in Assessment of Malnutrition Risk in Pulmonary Tuberculosis Patients. **Indian**
16 **Journal of Research**, v. 5, n. 7, p. 140-144, jul. 2016.
- 17 MOLD, C.; NAKAYAMA, S.; HOLZER, T. J.; GEWURZ, H.; DU CLOS, T. W. C-reactive
18 protein is protective against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. **Journal of**
19 **Experimental Medicine**, v. 154, n. 5, p. 1703-1708. 1981.
- 20 MOLD, C.; RODRIGUEZ, W.; RODIC-POLIC, B.; DU CLOS, T. W. C. Reactive protein
21 mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc-gamma R. **The**
22 **Journal of Immunology**. v. 169, n. 6, p. 7019-7025, 2002.
- 23 MOONEY, E.; RAW, C.; HUGHES, D. Plasma lactate concentration as a prognostic
24 biomarker in dogs with gastric dilation and volvulus. **Topics in Companion Animal**
25 **Medicine**, v. 29, n. 3, p. 71-76, set. 2014. DOI:
26 <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2014.09.005>.
- 27 MORTENSEN, R. F.; ZHONG, W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-
28 reactive protein. **Journal of Leukocyte Biology**. v. 67, n. 2, p. 495-500, 2000.
- 29 MOTTA, V. T. Aspectos bioquímicos da hematologia. In: _____. **Bioquímica Clínica:**
30 **Princípios e Interpretações** São Paulo: Medbook, 2009, cap. 13, p. 206-210.
- 31 MULLER, J. E.; PINHEIRO, M. S.; MENDONÇA, D. C Adaptação do índice de massa
32 corporal humano para cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 4, p. 1038- 1043, jul. 2008.
- 33 MYLONAKIS, M. E.; CERON, J. J.; SIARKOU, V. I.; MARTINEZ, S.;
34 TVARIJONAVICIUTE, A.; KOUTINAS, A. F.; HARRUS, S. Serum acute phase proteins as
35 clinical phase indicators and outcome predictors in naturally occurring canine monocytic
36 ehrlichiosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 25, n. 4, p. 811-817,
37 2011.
- 38 NAIGAMWALLA, D.Z.; WEBB, J.A.; GIGER, U. Iron deficiency anemia. **Canadian**
39 **Veterinary Journal**, v. 53, n. 5, p. 250-256, 2012.
- 40 NAKAJIMA, M. **Investigation on the novel marker of the dynamic nutritional status and**
41 **intestinal mucosa integrity in dogs**. 2014. Tokyo, 92f. Tese (Doutorado) – Universidade de
42 Tokyo.

- 1 NAKAJIMA, M.; OHNO, K.; KOSHINO, Y. G.; FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. Plasma
2 Transferrin Concentration as a Nutritional Marker in Malnourished Dogs with Nutritional
3 Treatment. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v. 76, n. 4, p. 539-543, 2014.
- 4 NAKAJIMA, M.; OHNO, K.; TAKEUCHI, Y.; TAKEUCHI, A.; NAKASHIMA, K.;
5 FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. Usefulness of plasma transferrin levels as dynamic assessment
6 of protein nutrition in dog. **Journal of Pet Animal Nutrition**. Tokyo, v. 15, n.2, p. 65–71,
7 2012.
- 8 NAKAMURA, M.; TAKAHASHI, K. O.; KOSHINO, NAKASHIMA, A. S.; FUJINO;
9 TSUJIMOTO, H. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. **Clinical**
10 **Pathology**, Tokyo, v. 70, n. 2, p. 127-133, 2008.
- 11 NEL, M. **Serum lactate in canine babesiosis**. 2005. Pretoria, 56f. Monography (Master
12 Degree in Veterinary Science) – Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria,
13 Pretoria.
- 14 NEL, M.; LOBETTI, R. G.; KELLER, N; THOMPSON, P. N. Prognostic value of blood
15 lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. **Journal Veterinary Internal**
16 **Medicine**, v.18, n.4, p. 471-476. 2004.
- 17 NOGUEIRA F. S.; SILVA C. L. S. P.; ARAUJO S. A.; BORGES J. H. R. Alterações no
18 proteinograma de animais portadores de leishmaniose visceral canina. **Ciências Agrárias e**
19 **da Saúde-FEA**, Andradina, v. 2, n. 2, p. 25-27, 2002.
- 20 OLIVEIRA, L. M. L.; ROCHA, A. P. C.; SILVA, J. M. A. Avaliação nutricional em
21 pacientes hospitalizados: uma responsabilidade interdisciplinar. **Revista Saber Científico**,
22 Porto Velho, v. 1, n.1, p. 1-10, 2008.
- 23 ONG, C.; HANA, W. M; WONGB, J. J.; LEEC, J. H. Nutrition biomarkers and clinical
24 outcomes in critically ill children: A critical appraisal of the literature. **Clinical Nutrition**, v.
25 33, n. 2, p. 191–197, abr., 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2012.03.012>.
- 26 ORDONEZ, A.M.; MADALAZZO, S.M.E.; CESTONARO, T.; CARDOSO NETO, J.;
27 LIGOCKI CAMPOS, A.C. Nutritional status influences the length of stay and clinical
28 outcomes in patients hospitalized in internal medicine wards. **Nutricion hospitalaria**, v. 28,
29 n. 4, p. 1313-1320. 2013.
- 30 OSORIO, J. H.; SUÁREZ, Y. J.; PÉREZ, J. E. Estudio del perfil lipídico canino por edad y
31 sexo. **Revista de Medicina Veterinaria**, Bogotá, n. 23, p. 65-72, 2012.
- 32 OWEN, W. F.; LOWRIE, E. G. C-Reactive protein as an outcome predictor for maintenance
33 hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 54, n. 2, p. 627-636, 1998.
- 34 PATEL, V.; ROMANO, M.; CORKINS, M. R.; DIMARIA-GHALILI, R. A.; EARTHMAN,
35 C.; MALONE, A.; MILLER, S.; SABINO, K.; WOOLEY, J.; GUENTER, P. Nutrition
36 Screening and Assessment in Hospitalized Patients: A Survey of Current Practice in the
37 United States. **Nutrition in Clinical Practice**. v. 29 n. 4, p. 483–490, ago., 2014. DOI:
38 10.1177/0884533614535446.
- 39 PENNINGTON, C. R. Malnutrition in hospitalized patients. In: PAYNE-JAMES, J.
40 J.;GRIMBLE, G.; SILK, D. **Artificial Nutrition Support in Clinical Practice**, 2nd ed.,
41 London: Greenwich Medical Media, 2001, p. 149–164.
- 42 PEREIRA, P. C. M.; BURINI, R. C. Reação metabólica à infecção no hospedeiro. **Revista do**
43 **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina**. São Paulo, v. 47, n. 3, p.111-115, 1992.

- 1 PEREIRA, S. Efeito da desnutrição na resposta imune ao stress. **Revista da Associação**
2 **Portuguesa dos Nutricionistas**, v. 5, n. 7, p. 21-22, 2007.
- 3 PERERA, Y. S.; RANASINGHE, P.; ADIKARI, A. M.; WELIVITA, W. D.; PERERA, W. M.;
4 WIJESUNDARA, W. M.; KARUNANAYAKE, S. A.; CONSTANTINE, G. R. The value of
5 the Modified Early Warning Score and biochemical parameters as predictors of patient outcome
6 in acute medical admissions a prospective study. **Acute medicine**, v. 10, n. 6; p. 126-132. 2011.
- 7 PIECHOTTA, M.; RAILA, J.; RICK, M.; BEYERBACH, M.; HOPPEN, H. Serum
8 transthyretin concentration is decreased in dogs with nonthyroidal illness. *Veterinary Clinical*
9 *Pathology*, v. 41, n. 1, p. 110-113, 2012.
- 10 PINA, M. R. L. F. M. **Quantificação da proteína C reactiva em cães traumatizados e sua**
11 **importância na unidade de cuidados intensivos – estudo preliminar**. 2010. Lisboa, 121f.
12 Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Curso de Pós-Graduação em Medicina
13 Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- 14 PINCELLI, V. A. **Avaliação da concentração de lactato e da eletrocardiografia em cães**
15 **anêmicos**. 2012. Londrina. 87p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), programa de
16 Pós-Graduação em Ciência Animal - Universidade Estadual de Londrina.
- 17 PIRES, L. S. A.; DITTRICH, R. L.; SOUZA, A. C.; BERTOL, M. A. F.; PATRICIO, L. F. L.
18 Parâmetros utilizados na avaliação do metabolismo do ferro em cães. **Ciência Rural**, v. 41, n.
19 2, p. 272-277, fev, 2011.
- 20 POINTER, E.; REISMAN, R.; WINDHAM, R.; MURRAY, L. Starvation and the
21 clinicopathologic abnormalities associated with starved dogs: a review of 152 cases. **Journal**
22 **of the American Animal Hospital Association**, v. 49, n. 2, p. 101-107, 2013
- 23 PRINS, A. Nutritional assessment of the critically ill patient. **South African Journal of**
24 **Clinical Nutrition**, Lyttelton, v. 1, n. 23, p. 11-18, 2010.
- 25 PURINA. Sistema de escore de condição corporal (ECC) da Nestle® Purina®. In: _____.
26 Nutrição Clínica Canina e Felina: Guia prático de referência para uso diário no exercício da
27 medicina veterinária. 2010b. p.123-124.
- 28 PUSKARICH, M.A.; ILLICH, B.M.; JONES, A.E. Prognosis of emergency department
29 patients with suspected infection and intermediate lactate levels: a systematic review. **Journal**
30 **of critical care**, v. 29, n. 14, p. 334-339. 2014.
- 31 RABELO, R. C.; ARNOLD, C. F.; ALSUA S. C. RICO Score - Classificação rápida de
32 sobrevida em cuidados intensivos. Variáveis inter-relacionadas em cães. **Revista Clínica**
33 **Veterinária**, v. 14, n. 78, p. 28-38, 2009.
- 34 RADAKOVICH, L. B.; KELLY SANTANGELO, S.; OLVER, C. S. Reticulocyte
35 hemoglobin content does not differentiate true from functional iron deficiency in dogs.
36 **Veterinary Clinical Patology**, v. 44, n. 4, p. 511-518, 2015.
- 37 RAGUSO, C. A.; DUPERTUIS, Y. M.; PICHARD, C. The role of visceral proteins in the
38 nutritional assessment of intensive care unit patients. **Current Opinion in Clinical Nutrition**
39 **& Metabolic Care**, v. 6, n. 2, p. 211-216, 2003.
- 40 RANZANI, O. T.; ZAMPIERI, F. G.; FORTE, D. N.; AZEVEDO, L. C.; PARK, M. C-reactive
41 protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. **PloS one**, v. 8, n. 4, p.
42 e59321. 2013.

- 1 REDDY, S.; ADCOCK, K. J.; ADESHINA, H.; COOKE, A. R.; AKENE, J.;
2 MCFAARLANE, H. Immunity, transferrin, and survival in kwashiorkor. **British Medical**
3 **Journal**, v 4, n. 1, p. 268–270, 1970.
- 4 REILLY, H. M; MARTINEAU, J. K.; MORAN, A. et al. Nutritional screening: Evaluation
5 and implementation of a simple Nutrition Risk Score. **Clinical Nutrition**, v. 5, n. 14, p. 269–
6 273, 1995.
- 7 REIMANNA, M.J.; LJUNGVALLB, I.; HILLSTRÖMB, A.; MØLLERC, J.E.; HAGMANB,
8 R.; FALKD, T.; HÖGLUNDE, K.; HÄGGSTRÖMB, J.; OLSENA, L.H. Increased serum C-
9 reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to myxomatous
10 mitral valve disease. **The Veterinary Journal**. v. 209, n. 5, n. p. 113–118, mar. 2016. DOI:
11 10.1016/j.tvjl.2015.12.006.
- 12 ROBINSON, N. E. Termorregulação. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia**
13 **Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 558-559, 2004.
- 14 ROCHA, N.P; FORTES, R.C. Contagem total de linfócitos e albumina sérica como preditores
15 de risco nutricional em pacientes cirúrgicos. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v.
16 28, n. 3, p. 193-196, 2015. DOI: /10.1590/S0102-67202015000300012
- 17 RODRIGUES, L.F. **Proteínas de fase aguda em cães**. 2011. Londrina, 33f. Dissertação
18 (Mestrado em Ciência Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola
19 de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.
- 20 RUBIO, C. P.; SCHMIDT, E. M. S. Proteínas de fase aguda em cães: possíveis aplicações em
21 cirurgia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 21, n. 4, p. 492-502,
22 dez. 2014.
- 23 RYTTER, M. J. H.; KOLTE, L.; BRIEND, A.; FRIIS, H.; CHRISTENSEN, V. B. The
24 Immune System in Children with Malnutrition: A Systematic Review. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8,
25 p. 10-17, 2014. DOI:10.1371/journal.pone.0105017.
- 26 SAKER, K. E.; REMILLARD, R. L. Critical Care Nutrition and Enteral-Assisted Feeding. In:
27 HAND, M. S.; TRATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P.; NOVOTNY, C.
28 **Small animal clinical nutrition**. 5th ed. Topeka: Mark Morris Institute, 2010. p. 351-390.
29 ISBN-10: 0615297013, ISBN-13: 978-0615297019.
- 30 SAMPAIO, A. R.; MANNARINO, I. C. Medidas bioquímicas de avaliação do estado
31 nutricional. In: Duarte AC. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São
32 Paulo: Atheneu, 2007, p.69-76.
- 33 SAMPAIO, L. R.; FIGUEIREDO, V. C. Correlação entre o índice de massa corporal e os
34 indicadores antropométricos de distribuição de gordura corporal em adultos e idosos. **Revista**
35 **de Nutrição**, Campinas, v. 18, n. 1, p. 53-61, 2005.
- 36 SANTOS, S. C. S.; MEYER, M.; COSTA, M. F. D. Variação de parâmetros hematológicos
37 de cães doadores regulares de sangue. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 12, n. 4,
38 p. 472-477, dez. 2013. ISSN 1677-5090.
- 39 SANTOS, W. B.; MESQUITA, E. T.; VIEIRA, R. M.; OLEJ, B.; COUTINHO, M.;
40 AVEZUM, A. Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência
41 Científica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, n. 4, p. 452-456, 2003.
- 42 SASEENDRAN, A.; SHERIN, K. G.; BANAKAZ, P. S.; RAJKUMAR, G.;
43 JAYAPRAKASH, G.; SHEETHAL, C. Skin Disease in Companion Animals: A Nutritional
44 Impact. **Indian Journal of Natural Sciences**, v. 6. n. 36, p. 10923-11238, jun, 2016. ISSN:
45 0976 – 0997.

- 1 SASEENDRAN, P.; SCHOENHERR, W. D. Skin and Hair Disorders. In: HAND, M. S.;
2 TRATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P.; NOVOTNY, C. **Small animal**
3 **clinical nutrition**. 5th ed. Topeka: Mark Morris Institute, 2010. p. 637-665. ISBN-10:
4 0615297013, ISBN-13: 978-0615297019.
- 5 SERÓN-ARBELOA C, PUZO-FONCILLAS J, GARCÉS-GIMENEZ T, ESCÓS-ORTA J,
6 LABARTA-MONZÓN L, LANDER-AZCONA A. A Retrospective Study about the
7 Influence of Early Nutritional Support on Mortality and Nosocomial Infection in the Critical
8 Care Setting. **Clinical Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 346-350, 2011. DOI:
9 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.11.004>.
- 10 SHIMIZU, R. K.; RABELO, R. C. Cuidados nutricionais na hospitalização intensiva. In:
11 RABELO, R. C.; CROWE, D. T. **Fundamentos de terapia intensiva veterinária em**
12 **pequenos animais**: condutas no paciente crítico. Rio de Janeiro: LF Livros de Veterinária
13 LTDA, 2005. cap. 47, p. 437-403.
- 14 SHORT, M. W.; DOMAGALSKI, J. E. Iron Deficiency Anemia: Evaluation and
15 Management. **American Family Physician**, Washington, v. 87, n.2, p. 98-104, jan., 2013.
- 16 SILVA, A. D. F.; LIMA, M. C. J. S.; SOTO-BLANCO, B. Perfil hematológico e
17 eletroforético de proteínas séricas em cães soropositivos para leishmaniose visceral no estado
18 do Rio Grande do Norte. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 5, n. 3, p. 300-305, 2011.
- 19 SILVA, A.; GARRIDO A. G.; MURILLO, S. C. Assunção. Avaliação da perfusão tecidual no
20 choque. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, n.3, p. 27-35, jan/mar 2001.
- 21 SILVA, I. N. G.; GUEDES, M. I. F.; ROCHA, M. F. G.; MEDEIROS, C. M. O., OLIVEIRA,
22 L. C.; MOREIRA, O. C.; TEIXEIRA, M. F. S. Perfil hematológico e avaliação eletroforética
23 das proteínas séricas de cães com cinomose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e**
24 **Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, n. 1, p.136-139, 2005.
- 25 SILVA, P. S. F. **Estudos de dissociação e agregação com os dímeros engenheirados da**
26 **proteína amiloidogênica transtirretina**. 2008. Rio de Janeiro, 100f. Dissertação (Mestrado
27 em Mestre em Bioquímica Biológica) – Curso de Pós-Graduação em Bioquímica –
28 Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 29 SITGES-SERRA, A.; FRANCH-ARCAS, G. Nutritional assessment. In: PAYNE-JAMES, J.
30 J.; GRIMBLE, G.; SILK, D. **Artificial nutrition support in clinical practice**, 2 ed. London:
31 Greenwich Medical Media, 2001, p. 165–176.
- 32 SKIPPER, A., FERGUSON, M.; THOMPSON, K.; CASTELLANOS, V. H., PORCARI, J.
33 Nutrition Screening Tools: An Analysis of the Evidence. **Journal of Parenteral and Enteral**
34 **Nutrition**, v. 36, n. 3, p. 292-298, maio, 2012. DOI: 10.1177/0148607111414023.
- 35 SMITH, J. E. Iron metabolism and its diseases. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W; BRUSS,
36 M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. Nova York: Academic Press, 2008.
37 p. 223-240.
- 38 SMITH, S.; MADDEN, A.M. Body composition and functional assessment of nutritional
39 status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques.
40 **Journal of human nutrition and dietetics**: the official journal of the British Dietetic
41 Association, v. 29, n. 6, p. 714-732. 2016.
- 42 SPEROTTO, F. M.; SPINELLI, R. B. Avaliação nutricional em idosos independentes de uma
43 instituição de longa permanência no município de Erechim-RS. **Revista Perspectiva**, v.34,
44 n.125, p. 105-116, mar. 2010.

- 1 SQUASSONI, G. F. Concentração sérica de proteína C-reativa em cadelas híidas, gestantes
2 ou com piometra. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 9, n. 17, p. 1-
3 9, 2011.
- 4 SULLIVAN, R.J. Serum lactate dehydrogenase is a more useful biomarker of prognosis than
5 serum S100B in patients with BRAF-mutant melanoma. **The British journal of**
6 **dermatology**, v. 174, n. 4, p. 716-717. 2016.
- 7 SUZUKI, N.; KIDA, K.; SUZUKI, K.; HARADA, T.; AKASHI, Y.J. Assessment of
8 transthyretin combined with mini nutritional assessment on admission provides useful
9 prognostic information in patients with acute decompensated heart failure. **International**
10 **heart journal**, v. 56, n. 2, p. 226-233, 2015.
- 11 SZŐKE, D. Diagnostic value of transferrin. **Clinica Chimica Acta**. v. 413, n. 15, p. 1184-
12 1189, ago. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.021>.
- 13 TACKE, F.; NURALDEEN, R.; KOCH, A.; STRATHMANN, K.; HUTSCHENREUTER,
14 G.; TRAUTWEIN, C.; STRNAD, P. Iron Parameters Determine the Prognosis of Critically Ill
15 Patients. **Critical care medicine**, v. 44, n. 6, p. 1049-1058. 2016.
- 16 TEMPEL, Z., GRANDHI, R., MASERATI, M., PANCZYKOWSKI, D., OCHOA, J.,
17 RUSSAVAGE, J., OKONKWO, D., Prealbumin as a serum biomarker of impaired
18 perioperative nutritional status and risk for surgical site infection after spine surgery. **Journal**
19 **of neurological surgery**, v. 76, n. 2, p. 139-143, 2015.
- 20 TENNENT-BROWN, B.S. Interpreting lactate measurement in critically ill horses: diagnosis,
21 treatment, and prognosis. **Compendium**, v. 34, n. 1, p. 2-10. 2012.
- 22 THAKUR, N.; CHANDRA, J.; PEMDE, H.; SINGH, V. Anemia in severe acute malnutrition.
23 **Nutrition**, v. 30, n. 4, p. 440-442, abr. 2014. DOI: 10.1016/j.nut.2013.09.011.
- 24 THOMAS, J. S. Overview of plasma proteins. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL J. G.; JAIN,
25 N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5th ed. Canadá: Lippincott Williams Wilkins, 2000,
26 cap. 8, p. 891-898.
- 27 THOMPSON, M.E.; Noel, M.B. Issues in Nutrition: Nutritional Assessment of Adults.
28 **Family Physicians Essentials**, v. 452, n.4, p. 11-17, 2017.
- 29 THONSRI, U.; SEUBWAI, W.; WARAASAWAPATI, S.; SAWANYAWISUTH, K.;
30 VAETEEWOOTTACHARN, K.; BOONMARS, T.; CHA'ON, U. Overexpression of lactate
31 dehydrogenase A in cholangiocarcinoma is correlated with poor prognosis. **Histology and**
32 **histopathology**, v. 32, n. 5, p. 503-510. 2017.
- 33 THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. Avaliação
34 Laboratorial das Proteínas do Plasma e do Soro Sanguíneo. In: _____. **Hematologia e**
35 **bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Gen, 2015, p. 398-411.
- 36 TIZARD, I. R. Como se inicia a inflamação. In: _____. **Imunologia Veterinária: uma**
37 **introdução**. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier. Cap. 2, 2014, p. 12-30.
- 38 TORRES FILHO, H. M. Eletroforese de proteínas. **Richet Nouvelles**, Rio de Janeiro, v. 11,
39 n. 3, p. 1-8, set. 2008.
- 40 TSAI, V.W.; HUSAINI, Y.; MANANDHAR, R.; LEE-NG, K.K.; ZHANG, H.P.;
41 HARRIOTT, K.; JIANG, L.; LIN, S.; SAINSBURY, A.; BROWN, D.A.; BREIT, S.N.
42 Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the TGF-beta family cytokine MIC-
43 1/GDF15. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 3, n. 4, p. 239-243, 2012.

- 1 UNAL, D., ORHAN, O., EROGLU, C., KAPLAN, B. Prealbumin is a more sensitive marker
2 than albumin to assess the nutritional status in patients undergoing radiotherapy for head and
3 neck cancer. **Contemporary oncology**, v. 17, n. 3, p. 276-280, 2013.
- 4 VANNUCCHI, H.; FREITAS, M. L. S.; SZARFARC, S. C. Prevalência de Anemias
5 Nutricionais no Brasil. **Cadernos de Nutrição**, v.4, n.3; p.7-26,1992.
- 6 VANNUCCHI, H.; UNAMUNO, M.R.D.L.; MARCHINI, J.S. Avaliação do Estado
7 Nutricional. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 1, p. 5-18, jan./mar. 1996.
- 8 VEENA, A.; AMIT D.; SONAGRA, B.; REKHA, M.B.; JAYAPRAKASH M.D.S. Study of
9 serum iron, TIBC, transferrin saturation and ferritin in iron deficiency anemia in tertiary care
10 hospital. **Research Article Biological Sciences**, v. 3, n. 1, p. 14-23, 2013.
- 11 VEIGA, A. P. M.; OLIVEIRA, S. T.; ESTEVES, V.; PORTELA, V. M.; SANTOS, A. P.;
12 GONZÁLEZ, F. H. D. Utilização de técnica rápida de aglutinação em látex para determinação
13 semiquantitativa dos níveis séricos de proteína C reativa. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 37,
14 n. 2, p. 151-155, 2009.
- 15 VENCOA, L.; BERTAZZOLOA, W.; GIORDANOB, G.; PALTRINIERIC, S. Evaluation of
16 C-reactive protein as a clinical biomarker in naturally heartworm-infected dogs: A field study.
17 **Veterinary Parasitology**. v. 206, n. 1–2, p. 48–54, nov., 2014. DOI:
18 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.08.018>.
- 19 VIITANEN, S. J.; LAURILA, H. P.; LILJA-MAULA, L. I.; MELAMIES, M. A.;
20 RANTALA, M.; RAJAMÄKI, M. M. Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker
21 in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.
22 28, n. 1, p. 84–91, fev. 2014. DOI: 10.1111/jvim.12262.
- 23 WATSON, T. D. G. Diet and skin diseases in dogs and cats. **Journal of Nutrition: Nutrition**
24 **and Disease**, Houston, v. 128, n. 12, p. 2789-2783, 1998.
- 25 WEI, X. L.; WANG, F. H.; ZHANG, D. S.; QIU, M. Z.; REN, C.; JIN, Y.; ZHOU, Y. X.;
26 WANG, D. S.; HE, M. M.; BAI, L.; WANG, F.; LUO, H. Y.; LI, Y. H.; XU, R. H. A novel
27 inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive
28 protein/albumin ratio. **BMC cancer**, v. 15, n. 2, p. 350. 2015
- 29 WEISS, D. J. Iron metabolism. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's veterinary**
30 **hematology**, 6.th. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. cap. 26, p. 167-171.
- 31 WHITE, G. A.; HOBSON-WES, T. P.; COBB, K.; CRAIGON, J.; HAMMOND, R.;
32 MILLAR, K. M. Canine obesity: is there a difference between veterinarian and owner
33 perception? **Journal of Small Animal Practice**, United Kingdom, v. 52, n. 12, p. 622-626,
34 2011.
- 35 WINKLER, M.F., POMP, A., CALDWELL, M.D., ALBINA, J.E., B. Transitional feeding:
36 the relationship between nutritional intake and plasma protein concentrations. **Journal of the**
37 **American Dietetic Association**, v. 89, n. 7, p. 969-970, 1989.
- 38 WONG, S. Starvation and Refeeding Syndrome in small animals. **The RVT Journal**, v. 39,
39 n.3, p. 7-15, 2016.
- 40 WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION. **Muscle condition score**.
41 Ontario: WSAVA Global Veterinary Development, 2013. 1 p. Disponível em: <
42 [http://petnutritionalliance.org/wp-](http://petnutritionalliance.org/wp-content/uploads/downloads/WSAVA%20MCS%20Canine.pdf)
43 [content/uploads/downloads/WSAVA%20MCS%20Canine.pdf](http://petnutritionalliance.org/wp-content/uploads/downloads/WSAVA%20MCS%20Canine.pdf)>. Acesso em: 11 dez. 2016.

- 1 WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION. **Nutritional assesment**
2 **guidelines**. Ontario: WSAVA Global Veterinary Development, 2011. 12 p. Disponível em:
3 <<http://www.wsava.org/guidelines/global-nutrition-guidelines>>. Acesso em: 17 dez. 2014.
- 4 WORWOOD, M. Regulação do metabolismo do ferro. **Anais Nestlé**, v. 52, n. 5, p. 1-10,
5 1996.
- 6 XU, X. L.; YU, H. Q.; HU, W.; SONG, Q.; MAO, W. M. A Novel Inflammation-Based
7 Prognostic Score, the C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts the Prognosis of Patients with
8 Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0138657, 2015.
- 9 YAMAMOTO, S., SHIDA, T., HONDA, M., ASHIDA, Y., RIKIHISA, Y., ODAKURA, M.,
10 HAYASHI, S., NOMURA, M.; ISAYAMA, Y. Serum C-reactive protein and immune
11 responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells). **Veterinary**
12 **Research Communications**, v. 18, n. 5, p. 347-357, 1994.
- 13 YAMANISHI, H.; IWATANI, Y. Total iron-binding capacity calculated from serum
14 transferrin concentration or serum iron concentration and unsaturated iron-binding capacity.
15 **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 175-178, 2003.
- 16 YAMANISHI, H.; IYAMA, S.; YAMAGUCHI, Y.; KANAKURA, Y.; IWATANI, Y.
17 Modification of fully automated total iron-binding capacity (TIBC) assay in serum and
18 comparison with Dimension TIBC method. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 5, p.1565–1570,
19 2002.
- 20 YEO, T.J.; YEO, P.S.; WONG, C.R.; ONG, H.Y.; LEONG, K.T.; JAUFEEERALLY, F.; SIM,
21 D.; SANTHANAKRISHNAN, R.; LIM, S.L.; CHAI, M, M.Y.C.P.; LOW, A.F.; LING, L.H.,
22 NG, T.P.; RICHARDS, A.M.; LAM, C.S. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population
23 with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and
24 prognosis. **European journal of heart failure**, v. 16, n. 10, p. 1125-1132. 2014.
- 25 YUKI, M.; ITOH, H.; TAKASE, K. Serum alpha-1-acid glycoprotein concentration in
26 clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. **Veterinary**
27 **Clinical Pathology**, Baton Rouge, v. 39, n. 1, p. 65-71, 2010.
- 28 ZALDÍVAR-LÓPEZ, S.; IAZBIK, M.C.; MARÍN, L.M.; COUTO, C.G. Iron Status in Blood
29 Donor Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 21-27, 2013.
- 30 ZHANG, F.; YING, L.; JIN, J.; CHEN, K.; ZHANG, N.; WU, J.; ZHANG, Y.; SU, D. The C-
31 reactive protein/albumin ratio predicts long-term outcomes of patients with operable non-small
32 cell lung cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 5, p. 8835-8842, jan. 31, 2017.
- 33 ZHANG, Y.; ZHOU, G.Q.; LIU, X.; CHEN, L.; LI, W.F.; TANG, L.L.; LIU, Q.; SUN, Y.;
34 MA, J. Exploration and Validation of C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Novel
35 Inflammation-Based Prognostic Marker in Nasopharyngeal Carcinoma. **Journal of Cancer**, v.
36 7, n. 5; p. 1406-1412, 2016.
- 37 ZHENG, H., HUANG, Y., SHI, Y., CHEN, W., YU, J., WANG, X. Nutrition Status,
38 Nutrition Support Therapy, and Food Intake are Related to Prolonged Hospital Stays in
39 China: Results from the Nutrition Day 2015 Survey. **Annals of nutrition & metabolism**, v.
40 69, n. 3, p. 215-225, 2016.

41

42

43

44

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

CAPÍTULO 3 - OBJETIVOS

1 **3 OBJETIVOS**

2

3 3.1 OBJETIVO GERAL

4

5 Encontrar marcadores eficientes, acessíveis e objetivos para avaliação do
6 estado nutricional e prognóstico na população canina de um Hospital Veterinário Escola do sul
7 do Brasil.

8

9 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

10

11 3.2.1 Avaliar as correlações existentes entre o escore de condição corporal (ECC), escore de
12 massa muscular (EMM), índice de massa corporal (IMC), informações da anamnese nutricional
13 (apetite e dieta) e variáveis laboratoriais séricas diversas, tais como hemograma, proteinograma
14 (albumina e proteína total), ferro e marcadores do seu metabolismo (capacidade total de ligação
15 ao ferro, transferrina e índice de saturação da transferrina), ureia, colesterol, lactato, PCR e
16 relação PCR/albumina.

17

18 3.2.2 Avaliar a existência de correlações entre as variáveis prognósticas: tempo de internamento
19 (TI), mortalidade e escore de doença (ED) com as variáveis de EN (ECC, EMM, IMC, apetite
20 e dieta) e as laboratoriais supracitadas.

21

22 3.2.3 Averiguar se houve diferença significativa entre os valores das variáveis estudadas do EN
23 e laboratoriais (supracitadas no item 3.22), comparando-as entre os diferentes grupos.

24

25 3.2.4 Determinar o valor de referência da relação proteína C reativa (PCR)/albumina para cães
26 hígidos.

27

28 3.2.5 Avaliar a eficiência de uma técnica de mensuração da transtirretina utilizando soro canino
29 e *kits* laboratoriais elaborados para amostras humanas. Caso haja sucesso, os valores
30 mensurados serão correlacionados com o EN e prognóstico dos animais.

31

32

33

34

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

CAPÍTULO 4 – ARTIGO A

4 ARTIGO A

(Organizado de acordo com as normas da revista “Pesquisa Veterinária Brasileira”)

Avaliação hematológica e bioquímica como preditores de desnutrição em cães hospitalizados

Andrei K. Fabretti^{1,2}, Raquel C. S. Siqueira², Higo F. Amaral³, Patrícia M. Pereira²

ABSTRACT.- Fabretti, A.K., Siqueira, R.C.S., Pereira, P.M. 2017. **[Hematological evaluation and serum biochemistry as predictors of malnutrition in hospitalized dogs]**. Avaliação hematológica e de bioquímicos séricos como preditores de desnutrição em cães hospitalizados. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(00)00-00. Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rod. Celso Garcia Cid, Km 380, Londrina, PR 86057-970, Brasil. E-mail: fabretti@uel.br

Malnutrition occurs when the supply of available nutrients is lower than organic demand. It is an underdiagnosed problem in veterinary medicine and may result in several negative metabolic consequences, with higher morbidity and mortality and lower prognosis. In this research, several laboratory variables and their correlations with the nutritional status were evaluated using data on diet contained in anamnesis, body condition score (BCS), muscle mass score (MMS) and body mass index (BMI) of 246 dogs from a veterinary teaching hospital of southern Brazil. The laboratory variables analyzed were hemogram, cholesterol, urea, total protein (TP), albumin, globulin, C-reactive protein (CRP), CRP / albumin ratio, total iron binding capacity (TIBC), iron, transferrin (TF) and transferrin saturation index (TSI). The frequencies, means and standard deviations of the variables, correlation analysis and comparative correlation analysis (Kruskal-Wallis in $\alpha = 5\%$) were calculated. The purpose of the research was to find objective and practical malnutrition markers that help in the elaboration of a protocol of nutritional evaluation in diseased dogs. They were indicative of malnutrition: low values of TF, TIBC, TP and urea, anemia and TSI elevation. Reduced BCS values and globular volume are insensitive markers, which change significantly only in prolonged malnutrition, in addition, cholesterol is not a good marker of malnutrition in animals with systemic diseases. For the graduation of the inflammatory state, the measurement of the CRP / albumin ratio is more reliable.

INDEX TERMS: Transferrin, nutritional assessment, malnutrition.

RESUMO.- A desnutrição ocorre quando a oferta de nutrientes disponíveis é inferior à demanda orgânica. É um problema subdiagnosticado em medicina veterinária e pode resultar em diversas consequências metabólicas negativas, com maior morbimortalidade e prognóstico ruim. Nesta pesquisa, foram avaliados diversas variáveis laboratoriais e suas correlações com o estado nutricional (EN), por meio dos dados sobre alimentação contidos no anamnese, escore de condição corporal (ECC), escore de massa muscular (EMM) e índice de massa corporal (IMC) de 246 cães de um hospital veterinário escola do sul do Brasil. As variáveis laboratoriais analisadas foram: hemograma, colesterol, ureia, proteína total (PT), albumina, globulina, proteína C reativa (PCR), relação PCR/albumina, capacidade total de ligação com ferro (CTLF), ferro, transferrina (TF) e índice de saturação da transferrina (IST). Foram calculadas as frequências, médias e desvios-padrões das variáveis, análises de correlação e análises comparativas (Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$). O propósito da pesquisa foi encontrar marcadores de desnutrição objetivos e práticos que ajudem na elaboração de um protocolo de avaliação nutricional em cães doentes. Foram indicativos de desnutrição: baixos valores de TF, CTLF, PT e ureia, anemia e elevações da IST. Valores reduzidos de ECC e volume globular são marcadores insensíveis, se alterando significativamente apenas na desnutrição prolongada, ademais, o colesterol não é bom marcador de desnutrição em animais com doenças sistêmica. Para a graduação do estado inflamatório, é mais confiável a mensuração da relação PCR/albumina.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Transferrina, avaliação nutricional, desnutrição.

¹ Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Av. Paris, 675 - Parque Res. Joao Piza, Londrina - PR, 86041-120.

*Autor para correspondência: akfabretti@gmail.com.

² Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rod. Celso Garcia Cid, Km 380, Londrina, PR 86057-970, Brasil.

³ Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL), Av. Juscelino Kubitschek, 1626, Londrina - PR

INTRODUÇÃO

Os desvios do estado nutricional (EN) são problemas comuns e frequentemente subdiagnosticados em medicina veterinária (Fabretti et al. 2014, Patel et al., 2014). A desnutrição ocorre quando a oferta de nutrientes disponíveis é inferior a demanda orgânica, sendo sua gravidade influenciada pela intensidade e duração do déficit nutricional dietético ou das perdas endógenas destes (Rabelo et al. 2009, Fabretti, 2013).

Entre suas implicações, é comum o retardo na cicatrização, a imunodepressão e suas consequências, como: maior ocorrência de doenças graves e internações, períodos de internamentos mais prolongados e maiores taxas de óbito (Ong et al. 2012, De Luis et al. 2013, Fabretti et al. 2014, Patel et al. 2014, Bazzi et al. 2016). Conforme a desnutrição evolui, se intensificam gradualmente a redução da massa adiposa e muscular, a piora no aspecto da pele e pelagem e as mudanças de diversas reações bioquímicas (Ong et al. 2012, Nakajima 2014, Patel et al. 2014). Consequentemente, é comum que os gastos com cuidados veterinários sejam maiores em pacientes desnutridos (Ong et al. 2012, De Luis et al. 2013, Patel et al. 2014, Bazzi et al. 2016).

Na medicina veterinária e humana, cerca de 50-60% dos pacientes internados estão desnutridos e o EN costuma piorar durante a hospitalização. Existe, portanto, grande associação entre desnutrição e morbidade (Skipper et al. 2012, Fabretti, 2013, Fabretti et al. 2015, Bazzi et al. 2016, McClave et al. 2016).

Reconhecer e monitorar o paciente desnutrido, permite a elaboração de protocolos nutricionais específicos para cada um, além de ajudar na estimativa do prognóstico (Skipper et al. 2012, Nakajima 2014). Apesar disso, a avaliação e monitoração do EN ainda não são práticas rotineiras para a imensa maioria dos médicos veterinários (Nakajima 2014).

Um agravante é que a medicina veterinária dispõe de menos opções para a avaliação do EN. Os métodos morfométricos e de exame físico, muito utilizados na medicina humana, são limitados pela intensa variação de porte físico e conformação corporal entre diferentes raças de cães e gatos e, além disso, traduzem interpretações subjetivas, na maioria dos casos (Carneiro 2013, Fabretti et al. 2015). Deste modo, busca-se a descoberta de marcadores laboratoriais do EN acessíveis e de baixo custo, práticos para rotina profissional. Ultimamente, na medicina humana, têm-se dado foco a estudos com proteínas séricas de baixa meia-vida, como a transferrina (TF) e transtirretina (TTR), pois elas indicam de maneira mais rápida as mudanças no EN dos pacientes (Ong et al. 2012, Carneiro 2013, Nakajima 2014).

A TF, uma proteína sérica transportadora de ferro, é um dos marcadores de desnutrição mais mensurados em medicina humana (Ong et al. 2012, Skipper et al. 2012, Abramovitch et al. 2014). Até o presente momento, há escassos trabalhos avaliando-a de forma objetiva em cães. Também não há, de conhecimento dos autores, pesquisas aferindo a validade da TTR como marcadoras do EN em animais de companhia. Uma dificuldade é que suas mensurações são realizadas com *kits* estrangeiros (Carneiro 2013).

Embora os marcadores do EN sejam úteis, todos apresentam limitações, sendo a principal a falta de especificidade. Porém, a utilização simultânea de vários métodos de avaliação torna o diagnóstico do EN mais confiável (Ong et al. 2012, Fabretti 2013).

Como muitos marcadores do EN tem suas concentrações séricas diminuídas na inflamação, torna-se fundamental mensurá-los juntamente a marcadores do estado inflamatório (EI). Esta medida permite diferenciar reduções séricas dos marcadores nutricionais que realmente decorrem da desnutrição, de reduções desencadeadas por processos inflamatórios. A proteína C reativa (PCR) é a mais utilizada para esta finalidade (Carneiro 2013, Bally et al. 2016).

Diante do exposto, este artigo busca avaliar a correlação de variáveis laboratoriais (de mensurações práticas e de baixo custo) com o EN de cães de uma população hospitalar. Foi também mensurado o índice de massa corporal (IMC) e registrado os dados sobre distúrbios alimentares contidos no histórico. Pretende-se, dessa forma, gerar informações que auxiliem na elaboração de protocolos de diagnóstico de desnutrição em cães doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado com os cães pacientes de um hospital veterinário (HV) escola do sul do Brasil. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética da instituição, sob o registro 1679 de 2013.

Os cães atendidos, no período de junho de 2013 a novembro de 2016, foram considerados para a inclusão, sem distinção de sexo, idade ou raça. A hospitalização foi definida como a admissão no setor de internamento. O dia da admissão foi contado como um dia completo de hospitalização, mas o dia da alta ou óbito não.

Os critérios de exclusão foram: animais cujos guardiões não concordaram com a realização do estudo; animais com desidratação clínica superior a 8%; submetidos a transfusão sanguínea até 21 dias antes da avaliação; cães agressivos, dispneicos ou com menos de 2,0 kg de peso corporal; cães com nefropatias com proteinúria ou hepatopatas com cirrose. Esse planejamento da amostragem randomizada foi realizado antes da seleção dos cães para o estudo.

Para a determinação do EN dos cães estudados, foram consideradas informações provenientes da anamnese, exame físico e da avaliação laboratorial, realizados em até 48 horas após a admissão do paciente no hospital. Foram registrados os seguintes dados dos pacientes: raça, idade, sexo, duração de hiporexia ou anorexia (quando ocorreram), tipo de dieta consumida habitualmente, período de internação (em dias), motivo da internação e/ou doença e se o desfecho da hospitalização ocorreu por alta ou por óbito. Em relação a dieta, foram consideradas inadequadas as situações além do uso único de ração comercial. Por exemplo, alimentação com comida humana, ração comercial com comida humana, uso de petiscos ou combinações desses.

O peso foi mensurado na balança eletrônica, modelo LD 200 (Fabricante Lucastec Balança Eletrônica Ltda). Para a determinação do ECC, os cães foram classificados na escala de Laflamme (1997), que consiste em graduações de 1 a 9. A determinação do EMM foi realizada de acordo com a técnica descrita por Michel (2009). Para o cálculo do IMC, utilizou-se a fórmula padrão: peso corporal (kg) / [estatura (m)]², sendo a altura mensurada com auxílio de fita métrica. A classificação foi realizada de acordo com a técnica descrita por Muller e colaboradores (2008).

Os animais foram avaliados também quanto à gravidade da doença de base e sinais clínicos, o que foi utilizado para distribuir os animais em três grupos experimentais. O primeiro (G1) foi constituído de 96 cães sem doenças sistêmicas. O segundo grupo (G2) foi composto de 80 cães com doenças sistêmicas não incapacitantes, ou seja, a afecção sistêmica não os impedião de caminhar, ao menos a curtas distâncias. O terceiro grupo (G3), foi constituído de 70 cães com doenças sistêmicas críticas e incapacitantes, que permaneciam em decúbito obrigatório. As internações ocorreram por decisão única do médico veterinário responsável pelo caso, sem nenhum envolvimento com a pesquisa.

Logo após a realização do exame físico, o sangue foi coletado para realização dos exames laboratoriais, efetuados na mesma instituição escola. O hemograma foi efetuado pelo aparelho automatizado BC-2800VET, da marca Mindray® (Mindray do Brasil – Comércio e Distribuição de Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo – SP). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada por meio de microscopia óptica. O soro, separado por centrifugação, era armazenado em tubos de polipropileno descartáveis e, em seguida, congelados à -80°C. Para a realização das análises, os tubos eram descongelados em temperatura ambiente e seu conteúdo utilizado para a mensuração das PT, albumina, TTR, ureia, colesterol, CTLF, ferro, lactato e PCR.

A albumina foi mensurada pelo método de verde de bromocresol, analisado pelo aparelho semiautomático BIO – 2000, da empresa Bioplus® (Bioplus® Produtos para Laboratórios Ltda, Baurueri – SP), utilizando testes colorimétricos com kits da marca Analisa® (Gold Analisa Diagnóstica Ltda, Belo Horizonte - MG).

A fração globulina foi obtida por estimativa matemática: Fração Globulina = Proteína Total - Albumina. As outras mensurações bioquímicas foram realizadas no aparelho automatizado Siemens Dimensions, modelo RXL, com kits de testes enzimáticos/colorimétricos da empresa Siemens® (Siemens AG, São Paulo – SP), analisados pelo método de espectrofotometria, de acordo com as instruções do fabricante. Neste mesmo aparelho e com reagentes da empresa supracitada, a PCR foi analisada pela técnica de imunoenensaio turbidimétrico ultrasensível.

A partir dos valores da CTLF, a TF foi calculada pela seguinte fórmula: $TF (mg dL^{-1}) = CTLF \times 0,7$ (Carneiro, 2013; Abramovitch et al. 2014).

Este cálculo foi utilizado, pois os reagentes comerciais para a determinação da TF humana não apresentam boa reprodutibilidade na espécie canina. Sendo os kits específicos para caninos, importados, onerosos e inacessíveis em nosso país (Pires, 2011).

A saturação da TF foi determinada pela fórmula:

$$\text{Saturação da transferrina: } IST (\%) = 100 \times \frac{\text{Ferro}}{\text{CTLF}} \text{ (Veena et al., 2013).}$$

Devido à inexistência de reagentes comerciais para a dosagem de TTR canina em nosso país, realizou-se um teste piloto com reagentes para seres humanos (Siemens® DF80) com plasma canino (100 testes).

As equipes laboratoriais não tiveram acesso aos resultados dos exames físicos e grupos experimentais dos animais, dos quais o sangue era proveniente, estando cegos para a condição nutricional e prognóstico dos cães estudados.

Na análise estatística, foi investigada as proporções e frequências das variáveis qualitativas e médias com desvios padrões das variáveis quantitativas para cada grupo. Adicionalmente, se aplicou a

análise de correlação de Pearson entre as variáveis dentro de cada grupo. Em seguida, para comparação entre os grupos que não apresentaram valores com destruição normal, optou-se pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$ (significativo) e $\alpha = 1\%$ (altamente significativo). Para tais análises utilizou-se o software estatístico *Action Stat Pro*[®] (Estatcamp - Consultoria Estatística e Qualidade - São Carlos - SP).

RESULTADOS

Foram avaliados 523 cães, entretanto, 277 foram excluídos, seguindo os critérios de exclusão originalmente propostos ou pelos dados coletados estarem incompletos. Dessa forma, a amostragem analisada foi de 246 cães.

Descrição dos grupos

Foram avaliados 96 animais no G1. Destes, 41/96 (42,70%) eram machos e 55/96 (57,30%) fêmeas, 35/96 (36,45%) eram sem raça definida (SRD) e 61/96 (63,55%) de raças variadas. A idade dos cães variou de 3 meses a 15 anos, com média e desvio padrão (s) de $70 \pm 52,54$ meses. O peso dos animais variou de 2,3 a 60 kg, com média (\pm s) de $15,14 \pm 11,24$ kg. Em relação aos motivos de atendimento, 37/96 (38,54%) compareceram ao HV para orquiectomia ou ovariectomia eletiva, 22/96 (22,92%) para exames de *check up*, 22/96 (22,92%) para avaliação de dermatopatias localizadas e 15/96 (15,62%) por outros motivos não associados a doenças sistêmicas.

Foram avaliados 80 animais no G2. Destes, 35/80 (43,75%) eram machos e 45/80 (56,25%) fêmeas, 36/80 (45%) eram SRD e 44/80 (55,00%) de raças variadas. A idade dos cães variou de 2 meses a 16 anos, com média de $57,46 \pm 56,50$ meses. O peso dos animais variou de 2,6 a 54,6 kg, com média de $13,37 \pm 11,59$ kg. Deste grupo, 27/80 (33,75%) foram atendidos devido a gastroenterite agudas, 6/80 (7,5%) por piometra, 3/80 (3,75%) por causa de pancreatite e o restante 44/80 (55,00%) devido a presença de diversas doenças sistêmicas não incapacitantes.

O G3 foi composto por 70 animais. Destes, 42/70 (60,00%) eram machos e 28/70 (40,00%) fêmeas, 42/70 (60,00%) eram SRD e 28/70 (40,00%) de raças distintas. A idade dos cães variou de 2 meses a 20 anos, com média de $92 \pm 64,63$. O peso dos animais variou de 2,0 a 35,0 kg, com média de $12,0 \pm 9,0$ kg. Esses animais foram atendidos devido a: neoplasias 12/70 (17,14%); cardiopatias sem doença renal associadas 9/70 (12,85%), erliquiose 8/70 (11,43%) e 41/70 (58,58%) devido a outras doenças sistêmicas críticas.

Em cada um dos grupos, foi testado a correlação das variáveis hematológicas e bioquímicas séricas com os parâmetros de avaliação do EN (presença de hiporexia ou anorexia, tipo de dieta, ECC, EMM e IMC) e destes entre si.

Uma descrição comparativa entre as variáveis estudadas pela frequência se encontra na Tabela 1. A descrição comparativa das variáveis analisadas pela média está na Tabela 2.

Tabela 1. Análise comparativa das ocorrências e frequências das variáveis relacionadas ao estado nutricional entre os grupos de cães sem doenças sistêmicas (G1), com doenças sistêmicas não incapacitantes (G2) e com doenças sistêmicas incapacitantes (G3). Londrina, 2017.

Variável	Ocorrência (n)		Frequência (%)			
	G1 (n=96)		G2 (n=80)		G3 (n=70)	
	n	%	n	%	N	%
Hiporexia	4	4,16a	32	40,50b	27	38,57b
Anorexia	5	5,21a	28	35,44b	35	50,00c
Dieta inadequada	39	40,62a	40	50,00b	39	55,71b
ND	79	82,30a	46	57,50b	12	17,14c
DCDM	15	15,62a	22	27,50b	24	34,28c
DCG	2	2,08a	12	15,00b	34	48,58c
SA	16	16,67a	12	15,00b	5	7,14c
Magreza	9	9,37a	18	22,55b	28	40,00b
Perda Muscular	14	14,58a	30	37,50b	56	80,00c

Fonte: Elaboração do autor.

Legenda: Letras diferentes nas linhas horizontais indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-Wallis a 5%. ECC = escore de condição corporal; EMM = escore muscular. ND = Não desnutrido (ECC = 4-5 e EMM=3); DCDM = desnutrição clínica discreta a moderada (ECC=3 e/ou EMM=2); DCG = desnutrição clínica grave; (ECC 1-2 e/ou EMM 0-1); SA = sobrealimentado (ECC 6-9), Magreza = ECC \leq 3; Perda muscular = EMM \leq 2.

Tabela 2. Análise comparativa das médias do Índice de Massa Corporal e variáveis hematológicas e bioquímicas séricas entre os grupos de cães sem doenças sistêmicas (G1), com doenças sistêmicas não incapacitantes (G2) e com doenças sistêmicas incapacitantes (G3). Londrina, 2017.

Variável	Médias ± Desvio Padrão (s)		
	G1 (n=96)	G2 (n=80)	G3 (n=70)
IMC	15,04 ± 1,04a	13,39 ± 3,59b	14,00 ± 4,00c
Eritrócitos (x10 ⁶ µL)	6,40 ± 1,26a	5,43 ± 0,18b	4,69 ± 2,10c
VG (%)	40,15 ± 7,73a	33,16 ± 9,78b	27,99 ± 11,65c
HB (g/dL)	13,58 ± 2,94a	10,94 ± 3,52b	9,39 ± 4,17c
VCM (fl)	62,48 ± 3,47a	61,19 ± 4,00a	60,40 ± 4,51a
HCM (pg)	21,20 ± 1,84a	20,03 ± 1,98a	20,08 ± 3,31a
CHCM (%)	33,89 ± 2,36a	32,83 ± 2,73a	33,56 ± 3,60a
Plaquetas (x10 ⁶ µL)	490 ± 232a	409 ± 223b	341 ± 255c
Linfócitos (/µL)	2.398 ± 1.464a	2.167 ± 1.964b	1.336 ± 1.113c
Transferrina (mg/dL)	254,50 ± 76,10a	211,92 ± 76,22b	223,18 ± 99,46b
Ferro (µg/dL)	129,08 ± 64,99a	124,99 ± 79,25a	141,07 ± 88,06a
CTLF (µg/ dL)	363,57 ± 108,72a	302,75 ± 108,89b	318,83 ± 142,08b
IST (%)	35,79 ± 14,88a	42,97 ± 23,89ab	47,73 ± 23,94b
Albumina (g/dL)	3,13 ± 1,24a	2,54 ± 0,90b	2,20 ± 1,03b
Globulina (g/dL)	3,29 ± 1,57a	3,75 ± 1,93ab	3,97 ± 1,62b
Proteína Total (g/dL)	6,42 ± 1,48a	6,36 ± 1,73a	6,26 ± 1,66a
Ureia (mg/dL)	37,70 ± 15,64a	40,84 ± 37,85a	151,96 ± 183,17b
Colesterol (g/dL)	217,17 ± 69,67a	220,86 ± 84,74a	238,76 ± 140,90 ^a
PCR (µg/mL)	2,13 ± 1,36a	3,61 ± 1,73b	4,97 ± 7,01c
PCR/albu	0,90 ± 1,09a	1,81 ± 1,72b	2,62 ± 2,80c
Lactato (mmol/L)	3,89 ± 2,86a	3,88 ± 2,77a	4,65 ± 2,86b

Fonte: Elaboração do autor.

Legenda: Letras iguais indicam que as variáveis comparadas não diferem estatisticamente, enquanto letras distintas indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-Wallis a 5%.

IMC = índice de massa corporal, VG = volume globular, HB = hemoglobina, VCM = volume corpuscular médio, HCM = hemoglobina corpuscular média, CHCM = hemoglobina corpuscular média, PT = proteína total, CTF = capacidade total de ligação com o ferro, TF = transferrina, IST = índice de saturação da transferrina e PCR = proteína C reativa,

Valores de Referência: IMC: 11,8 a 15; eritrócitos: 5,5-8,5x10⁶ µL; VG: 37-55%; HB: 12-18 g/dL; VCM: 60-77 fl; HCM: 19-23 pg; CHCM: 32-36%; linfócitos: 1.000 a 4.800/µL; plaquetas: 200.000 a 500.000 /µL; colesterol: 135 a 270 mg/dL; albumina: 2,6 a 3,3 g/dL; PT: 5,5 a 8,0 g/dL; ureia: 21,4 a 59,92 mg/dL; globulina: 2,7 a 4,4 g/dL (Kaneko, et al., 2008); CTF: 326,4 à 415,8 µg/dL; ferro: 120,2-174,6 µg/dL; TF: 228,5 à 291,1 mg/dL; IST: 34,8% à 46,1% (Pires et al., 2011); PCR: <5,05-8,70 µg/mL; Lactato: <2,5 mmol/L (Cortellini et al., 2015).

As correlações estatisticamente significativas (p<0,05) para o G1, G2 e G3 estão descritas nas tabelas 3, 4 e 5, respectivamente.

Tabela 3. Correlações significativas (p<0,05) entre parâmetros do estado nutricional, variáveis hematológicas e bioquímicas séricas, no grupo de cães sem doenças sistêmicas (G1). Londrina, 2017.

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
ECC e EMM	<0,01	0,37
ECC e Colesterol	0,01	0,24
EMM e Colesterol	0,01	0,25
EMM e Anorexia	0,01	-0,23
IMC e Linfócitos	0,02	0,23
Anorexia e IST	0,02	0,22

Fonte: Elaboração do autor.

Legenda: ECC = escore de condição corporal, EMM = escore de massa muscular, IMC = índice de massa corporal e IST = índice de saturação da transferrina.

1 **Tabela 4. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre parâmetros do estado nutricional,**
 2 **variáveis hematológicas e bioquímicas séricas no grupo de cães com doenças sistêmicas não**
 3 **incapacitantes (G2). Londrina, 2017.**

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
ECC e EMM	<0,01	0,56
ECC e TF	0,03	0,23
ECC e CTLF	0,03	0,23
ECC e PT	0,01	0,27
EMM e TF	0,02	0,25
EMM e CTLF	0,02	0,25
EMM e HCM	0,04	0,22
EMM e IST	0,04	-0,22
EMM e PCR/albumina	<0,01	-0,29
IMC e Lactato	0,04	-0,22
IMC e Anorexia	0,04	0,22
Anorexia e VG	0,01	0,27
Anorexia e IST	0,05	0,21
Hiporexia e Ferro	<0,01	0,31
Hiporexia e IST	0,01	0,28
Hiporexia e Albumina	<0,01	-0,36
Hiporexia e Globulina	0,02	0,24
Hiporexia e PCR/albumina	<0,01	0,65
Hiporexia e CHCM	0,03	-0,23

4 **Fonte:** Elaboração do autor.

5 **Legenda:** ECC = escore de condição corporal, EMM = escore de massa muscular, TF = transferrina, CTLF = capacidade total de
 6 ligação com o ferro, PT = proteína total, HCM = hemoglobina corpuscular média, IST = índice de saturação da transferrina, PCR
 7 = proteína C reativa, IMC = índice de massa corporal, VG = volume globular, VCM = volume corpuscular médio e CHCM =
 8 hemoglobina corpuscular média.

10 **Tabela 5. Correlações significativas ($p < 0,05$) entre parâmetros do estado nutricional,**
 11 **variáveis hematológicas e bioquímicas séricas no grupo de cães com doenças sistêmicas**
 12 **incapacitantes (G3). Londrina, 2017.**

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
ECC e EMM	<0,01	0,50
ECC e IST	0,03	-0,24
ECC e Ureia	0,04	0,23
ECC e Anorexia	<0,01	0,44
EMM e TF	0,03	0,24
EMM e CTLF	0,03	0,24
EMM e IST	0,02	-0,27
EMM e VG	0,01	0,29
EMM e HB	0,02	0,26
IMC e IST	0,05	-0,23
IMC e Linfócitos	<0,01	0,36
Anorexia e Ureia	0,01	0,28
Hiporexia e Ureia	<0,01	0,33
Hiporexia e HCM	0,03	-0,24
Hiporexia e CHCM	<0,01	-0,30

13 **Fonte:** Elaboração do autor.

14 **Legenda:** ECC = escore de condição corporal, EMM = escore de massa muscular, IST = índice de saturação da transferrina, TF
 15 = transferrina, CTLF = capacidade total de ligação com o ferro, VG = volume globular, HB = hemoglobina, HCM = hemoglobina
 16 corpuscular média e CHCM = hemoglobina corpuscular média.

18 DISCUSSÃO

19 Os marcadores de desnutrição de maior relevância encontrados neste estudo foram: a TF, CTLF, PT,
 20 ureia, volume globular, hemoglobina e IST. Segue abaixo uma discussão das principais correlações
 21 entre estas e outras variáveis estudados com o EN, confrontando as informações observados com os
 22 resultados de outras pesquisas.

23
 24
 25

1 **Distúrbios de alimentação**

2 Em relação aos distúrbios de alimentação, é notório a maior prevalência de anormalidades de
3 ingestão de alimentos (hiporexia e anorexia) nos animais com doenças sistêmicas (G2 e G3),
4 resultando em alto risco para desnutrição (Tabela 1). No G3, essa correlação entre má alimentação e
5 gravidade de doença foi altamente significativa ($p < 0,01$) (Tabela 5). Adicionalmente, a frequência de
6 alimentação com dietas inadequadas foi significativamente maior nos animais sistemicamente
7 doentes (G2 e G3), resultando, eventualmente, em desnutrição (clínica ou subclínica). A desnutrição
8 advinda dessas dietas inadequadas possivelmente facilitou o surgimento e/ou agravamento dos
9 distúrbios de saúde. De fato, a redução de ingestão de alimentos ou o consumo de dietas inadequadas
10 são causas conhecidas de desnutrição e piora clínica (Agarwal et al., 2013; Zheng et al. 2016)

12 **Correlação entre escore de condição corporal e escore de massa muscular**

13 Em todos os grupos (G1, G2 e G3) foi notado correlação positiva entre o ECC e o EMM, ou seja, ambos
14 os parâmetros se alteram linearmente (Tabelas 4, 5 e 6). A redução de ECC indica perda de massa
15 adiposa (muito associado a desnutrição energética), enquanto a redução de EMM indica perda de
16 massa muscular (sugestiva de desnutrição proteica) (Laflamme 1997, *World Small Animal Veterinary*
17 *Association* 2011, *World Small Animal Veterinary Association* 2013). Os dados demonstram que a
18 maior parte dos cães subnutridos de todos os grupos sofriam de desnutrição energética-proteica.

19 Embora essa associação não seja obrigatória (é possível haver animais com baixo EMM e alto ECC e
20 vice-versa), é frequentemente observada, especialmente em casos de desnutrição crônica e grave
21 (Vannucchi et al. 1996, Fabretti et al. 2013, Fabretti et al. 2015).

22 No G1, houve correlação negativa entre EMM e anorexia, ou seja, os animais que não estavam se
23 alimentando apresentaram redução da massa muscular (Tabela 3). Dessa forma, valores baixos de
24 EMM em animais sem doenças sistêmicas sugere má alimentação. O mesmo já foi descrito na
25 medicina humana (Landi et al. 2013).

26 Por outro lado, em G3, foi notada correlação positiva ($p < 0,01$) entre a presença e duração da anorexia
27 com ECC, ou seja, muitos animais com anorexia prolongada (sete dias) não se apresentavam magros
28 (Tabela 5). Conclui-se, portanto, que o ECC é insensível como marcador de desnutrição aguda ou
29 subaguda. Essa interpretação é suportada por outras pesquisas (Agarwala et al. 2013, Hébuterne et
30 al. 2014, Cederholma et al. 2015).

32 **IMC**

33 Apesar da correlação entre o IMC com ECC ser descrita em diversos trabalhos da medicina humana
34 (Hébuterne et al. 2014, Cederholma et al. 2015, Felder et al. 2016), isto não foi evidenciado neste
35 estudo. Adicionalmente, houve correlação positiva entre a presença e duração da anorexia e IMC em
36 G2, conseqüentemente, muitos animais com anorexia (de até 15 dias) tinham IMC normais (Tabela
37 4). Isto reforça que o IMC não decai rapidamente em desnutrições.

38 Fabretti e colaboradores (2013) só observaram esta correlação quando a desnutrição foi muito
39 grave, concluindo que se trata de um método pouco sensível para identificar desnutrição em cães.
40 Rocha e Fortes (2015) chegaram a conclusões similares em estudo com pacientes cirúrgicos
41 humanos.

42 Por outro lado, foi também notado correlação positiva entre os linfócitos e o IMC em G1 e G3 (Tabelas
43 3 e 5), sendo que no G3 foi altamente significativa ($p < 0,01$). Os valores reduzidos de linfócitos
44 ocorreram em animais com IMC abaixo da média e aqueles com IMC acima disto tenderam a ter
45 valores adequados dos linfócitos. Na medicina humana, alguns trabalhos obtiveram resultados
46 similares, especialmente em mulheres com câncer de mama, comprovando a existência de forte
47 associação entre o IMC e o sistema imune (Ilavská et al. 2012, Nakano et al. 2014). Esses dados
48 demonstram que o IMC subnormal pode ser indicador de imunodepressão em cães com doentes. Isto
49 não é surpreendente, afinal, em casos de desnutrição crônica, comum em doenças, há redução tanto
50 do IMC quanto da contagem de linfócitos (Ilavská et al. 2012, Nakano et al. 2014).

51 Foi também evidenciado em G2 uma correlação negativa entre lactato e IMC (Tabela 4). Sendo assim,
52 animais com IMC $< 13,39$ tenderam a possuir valores altos de lactato ($> 3,88$ mmol/L). Não foi
53 encontrada essa mesma correlação na literatura. Porém, como baixo IMC e alto lactato são
54 indicadores de mau prognóstico em medicina humana e veterinária (Fabretti et al. 2014, Cortellini et
55 al. 2015, Fabretti et al. 2016), é de se esperar que possam ser detectados conjuntamente em casos
56 em que se espera um mau prognóstico.

57 **Colesterol**

1 No G1, o colesterol esteve diretamente correlacionado com o ECC e com o EMM (Tabela 3). Animais
2 magros e/ou com redução da massa muscular possuíam, em geral, as menores concentrações séricas
3 de colesterol mensuradas, entretanto, as médias de todos os grupos estavam normais, indicando que
4 esta correlação não tem significância clínica. De fato, muitos pesquisadores consideram o colesterol
5 como um marcador do EN ruim, por ser pouco sensível, pois, a hipocolesterolemia se manifesta
6 apenas tardiamente, quando a desnutrição lipídica é muito intensa (Ong et al. 2012, Fabretti 2013,
7 Fabretti et al. 2015).

8 9 **Marcadores do Metabolismo do Ferro**

10 Nos animais do G2, foi observado correlação positiva entre TF e CTLF com ECC (Tabela 4). O mesmo
11 tipo de correlação foi observado entre TF e CTLF com EMM em todos os doentes (G2 e G3) (Tabelas
12 4 e 5). Ou seja, animais magros ($ECC \leq 3$) e/ou com redução da massa muscular ($EMM \leq 2$) e doentes
13 tenderam a ter concentrações séricas dessas variáveis bioquímicas abaixo da referência. Dessa
14 forma, neste trabalho, a TF e a CTLF foram consideradas marcadoras do EN clínico em cães
15 sistemicamente doentes.

16 Concentrações séricas subnormais de TF e CTLF em desnutridos (especialmente proteica) foram
17 descritos em outras pesquisas e são associadas a diminuição da síntese hepática por escassez de
18 aminoácidos disponíveis (Nakajima et al., 2012, Carneiro 2013, Ernest et al. 2013, Nakajima 2014).
19 Além disso, no G1 e G2, houve correlações positivas entre os distúrbios de alimentação (hiporexia e
20 anorexia) com o IST (Tabelas 3 e 4). Ademais, naqueles com doenças sistêmicas (G2 e G3), houve
21 correlação negativa entre IST e EMM, sendo em G3 também notado essa correlação com ECC e com o
22 IMC (Tabelas 4 e 5).

23 Ou seja, animais desnutridos (anorexia, $ECC \leq 3$ e/ou $EMM \leq 2$ e/ou $IMC < 13,39$) possuíam valores de
24 IST acima da média. Essa correlação é bem descrita na literatura (Carneiro 2013, Ernest et al. 2013,
25 Ghadiri-Anari et al. 2014). É coerente que, como os cães desnutridos possuíam menores valores de
26 TF, as poucas moléculas de TF se saturavam mais com ferro, para potencializar ao máximo seu
27 transporte.

28 Foi observado também correlação direta entre hiporexia e ferro, isto é, muitos animais anoréxicos
29 possuíam valores normais de ferro (Tabela 4). Isso pode ser explicado pelo fato da média de ferro
30 estar normal nos três grupos experimentais. Embora a redução da concentração desse mineral esteja
31 bastante associada a anorexia em humanos e animais, há pesquisas que demonstram que sua
32 concentração só decai quando o consumo alimentar é reduzido de forma crônica (Miller 2013,
33 Wojciak 2014, Wojciak & Ratal 2014).

34 É possível que, mesmo frente a um menor consumo de ferro pela baixa ingestão alimentar, a redução
35 da TF na desnutrição torne mais moléculas de ferro livres no plasma, atenuando a queda de seus
36 níveis séricos na desnutrição inicial. Também é coerente que, como muitos animais com doenças
37 sistêmicas estavam anêmicos (Tabela 2), a redução na síntese do hormônio hepcidina, esperado
38 nessas situações, resultaria em maior absorção do ferro intestinal e maior transporte dos estoques
39 citoplasmáticos deste mineral para o plasma, normalizando a ferremia e permitindo a elevação do
40 IST em organismos desnutridos (Antunes & Canziani, 2016).

41 42 **Hemograma**

43 Não houve diferença estatística entre as médias de VCM, HCM e CHCM entre os três grupos (Tabela
44 2). Além disso, as médias dessas variáveis estavam dentro dos valores de referência. Portanto,
45 conclui-se que a alta frequência de anemia ocorrida naqueles com doenças sistêmicas [45/80
46 (56,25%) em G2 e 53/70 (75,71%) em G3] foi, predominantemente, do tipo normocítica
47 normocrômica (Tabela 2). Esse tipo é mais comum na desnutrição e em processos inflamatórios
48 (Rabelo et al. 2009, Santos et al. 2013, Bally et al. 2016, McClave et al. 2016).

49 Nos animais com doenças graves (G3), a correlação positiva entre as variáveis hematológicas VG e
50 HB com o EMM (Tabela 5) reforça a tendência de os cães desnutridos possuírem anemia. Tais
51 alterações poderiam ser explicada pelo fato da redução da massa muscular ser indicativa de
52 desnutrição proteica, situação esta que compromete a síntese de hemoglobina por falta de
53 aminoácidos disponíveis (Tufan et al. 2015, Felder et al. 2016).

54 Fabretti e colaboradores (2015) também encontraram associação da anemia com desnutrição em
55 cães internados e observaram que quanto mais grave foi esta, maior foi o decréscimo dos eritrócitos
56 e hemoglobina. Essas informações permitem concluir que a anemia é também marcadora de
57 desnutrição em cães.

58 Em relação a concentração de hemoglobina por hemácia, 33,33% (15/45) dos casos de anemia em
59 G2 e 26,41% (14/53) dos casos de anemia em G3 foram hipocrômica (valores reduzidos de CHCM).

1 Adicionalmente, no G2, houve correlação negativa entre hiporexia e CHCM (Tabela 4). Nos animais
2 com doenças graves (G3), houve correlação negativa entre hiporexia com o HCM e com CHCM
3 ($p<0,01$) (Tabela 5). Apesar disto demonstrar que a má alimentação reduz a quantidade de
4 hemoglobina por hemácia, fato já descrito em várias publicações, a ocorrência de médias normais
5 desses parâmetros em todos os grupos indica que a hipocrômia não é marcadora sensível de
6 desnutrição em cães, ocorrendo, mais frequentemente, em casos crônicos e graves (Ernest et al. 2013,
7 Santos et al. 2013, Wojciak 2014, Thakur et al. 2014, Tufan et al. 2015, Bally et al. 2016, Felder et al.
8 2016, Mcclave et al. 2016).

9 Deve-se ressaltar que no G2, houve também correlação positiva entre anorexia com VG, isto significa
10 que muitos dos animais não anêmicos desse grupo também estavam em anorexia (Tabela 4).
11 Similarmente, uma pesquisa realizada em humanos, constatou que 18,9% dos desnutridos possuíam
12 VG normais (Thakur et al. 2014). Há outras pesquisas enunciando resultados similares em idosos
13 turcos e em crianças peruanas desnutridas (Sahin et al. 2013, Cabada et al. 2015). Com base nesses
14 dados, é possível interpretar que, embora a existência de anemia sugira desnutrição, sua não
15 ocorrência não descarta esta possibilidade.

16 **Proteína Total, Albumina, PCR, relação PCR/albumina**

17 Também foi observado, no G2, correlação direta entre o PT e ECC (Tabela 4). Assim, os animais
18 magros ($ECC\leq 3$), em geral, possuíam baixos valores de PT plasmáticas ($< 6,36$ mg/dL). Dessa forma,
19 a hipoproteinemia também foi considerada marcadora de desnutrição em animais sistemicamente
20 doentes (ED 2 e 3). Resultados semelhantes já foram descritos em humanos geriátricos e em casos
21 doença renal (Cooper et al. 2004, Alert et al. 2012), entretanto, a maioria dos pesquisadores
22 consideram a PT como um marcador do EN insensível (Oliveira et al. 2008, Skipper et al. 2012,
23 Corkins et al. 2014).

24 Não foi encontrada correlação entre albumina e ECC ou EMM. A albumina é considerada uma
25 marcadora insensível de desnutrição, pela maioria dos autores, tanto na medicina humana quanto
26 veterinária, visto que sua concentração sérica decai abaixo da referência, usualmente, em situações
27 graves e crônicas, por esta ter meia-vida longa (Skipper et al. 2012, Nakajima 2014, Fabretti et al.
28 2015, Mcclave et al. 2016).

29 Por outro lado, no G2, foi encontrado correlação negativa ($p<0,01$) entre hiporexia e albumina e
30 correlações positivas entre hiporexia com globulina e PCR/albumina ($p<0,01$) (Tabela 4). Isto é,
31 muitos animais com hiporexia neste grupo apresentavam hipoalbuminemia ($< 2,5$ g/dL), aumento de
32 globulina ($> 3,75$ g/dL) e da relação PCR/albumina ($> 1,81$). Como a albumina é uma marcadora do
33 EN pouco sensível, é possível inferir que essas alterações são secundárias ao EI e doença de base,
34 pois, a albumina é uma proteína de fase aguda negativa (PFA) e muitas doenças cursam com aumento
35 da fração globulina e da PCR. Outros autores concluíram o mesmo em diversas pesquisas (Gupta et
36 al. 2011, Richards et al., 2012, Carneiro 2013, Wong et al. 2016).

37 A respeito da relação PCR/albumina, no G2, foi observado também correlação negativa muito
38 significativa ($p<0,01$) com EMM, dessa maneira, animais com $EMM\leq 2$ (sugestivo de desnutrição
39 proteica), possuíam maiores valores da relação supracitada ($> 1,81$) (Tabela 4). Há poucas pesquisas
40 em humanos descrevendo essa mesma correlação e, de conhecimento dos autores, esta relação não
41 foi ainda estudada em cães (Richards et al. 2012, Wong et al. 2016).

42 Isso decorre, provavelmente, do aumento do catabolismo muscular, da concentração sérica de PCR e
43 redução da albumina em situações inflamatórias (afinal, tratavam-se de animais doentes), esses
44 processos poderiam estar sendo agravados por desnutrição proteica (Richards et al. 2012, Wong et
45 al. 2016). Os dados demonstram que o aumento da relação PCR/albumina é uma marcadora válida
46 do EI em cães doentes, superior que a PCR em uso isolado, pois esta possuiu médias normais em
47 todos os grupos.

48 É importante salientar que não foi observado correlações significativas entre a albumina ou PCR com
49 os escores de EN clínico (ECC, EMM e IMC) em nenhum dos grupos. Por conseguinte, neste trabalho,
50 a mensuração da relação PCR/albumina também foi melhor para avaliação do catabolismo proteico
51 do que a consideração independente desses parâmetros.

52 **Ureia**

53 Em animais em estado crítico, pertencentes ao G3, foi notado correlação positiva entre hiporexia e
54 anorexia com as concentrações séricas de ureia (Tabela 5). Também se observou uma correlação
55 positiva entre ureia com ECC, sendo assim, aqueles com $ECC\leq 3$ possuíam valores dessa substância
56 abaixo da média. A correlação direta entre ureia e desnutrição já foi descrita em outras pesquisas em
57

1 humanos (Wong et al. 2012, Tufan et al. 2015, Felder et al. 2016, Ali & Meshram 2017) e uma em cães
2 (Pointer et al. 2013).

3 Como a frequência de hiporexia, anorexia e desnutrição energética-proteica são significativamente
4 maiores em doenças críticas, uma possível hipótese para esta correlação seria o fato dos animais
5 ingerirem menor quantidade de proteínas e, conseqüentemente, terem menor produção endógena
6 desse metabólico (Remillard et al. 2000, Gonzalez et al. 2006). Porém, alguns autores referem que o
7 alto catabolismo muscular que ocorre no paciente mal alimentado poderia normalizar ou até mesmo
8 aumentar discretamente a concentração sérica de ureia, tornando-a um marcador muito pouco
9 sensível do EN (Maicá & Schweigert 2008, Slee 2016).

11 **Transtirretina**

12 Os valores da transtirretina canina, dosadas utilizando os reagentes elaborados para humanos e a
13 metodologia indicada pelo *kit*, estiveram abaixo do limite de detecção em todas as amostras testadas.
14 Isto pode ser explicado pelo fato do limite inferior de mensuração do produto ser 2 mg/dL e a
15 concentração plasmática dessa proteína em cães ser significante menor (0,625-10 µg/dL) (Nakajima,
16 2014).

18 **Conclusão**

19 Pesquisas que tornem o diagnóstico de desnutrição mais sensível, objetivo e prático são desejáveis
20 na rotina clínica de pequenos animais, pois, atualmente, a maioria dos marcadores do EN utilizados
21 apenas a demonstram tardiamente, na fase crônica. Indicam desnutrição em cães: baixos valores de
22 TF, CTLF, PT e ureia, anemia e elevações da IST. As alterações conjuntas desses marcadores reforçam
23 gradativamente o diagnóstico. Valores reduzidos de ECC e VG são marcadores insensíveis, se
24 alterando significativamente apenas na desnutrição prolongada e o colesterol não é bom marcador
25 de desnutrição em animais com doenças sistêmicas. Para a graduação do estado inflamatório, é mais
26 confiável a mensuração da relação PCR/albumina.

28 **Agradecimentos**

29 Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), ao Programa de Pós-
30 Graduação em Ciência Animal e Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, por
31 apoiarem o projeto.

33 **Referências**

34
35 Abramovitch G., Parra A.C. & Fernandes W.R. 2014. Variação de níveis séricos de ferro, da capacidade
36 total de ligação do ferro e da saturação da transferrina em equinos de corrida, antes e após
37 exercício físico. Rev. bras. med. Vet. 36(3):289-293.

38 Agarwal, E., Ferguson, M., Banks, M., Batterham, M., Bauer, J., Capra, S., Isenring, E., 2013.
39 Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent
40 readmissions, and greater in-hospital mortality: results from the Nutrition Care Day Survey 2010.
41 Clinical nutrition 32(5):737-745.

42 Alert P. D., Villarreal R.M., Formiga F., Casas N.V. & Farré C. V. 2012. Assessing risk screening
43 methods of malnutrition in geriatric patients; Mini Nutritional Assessment (MNA) versus Geriatric
44 Nutritional Risk Index (GNRI). Nutr Hosp. 27(2):590-598.

45 Ali S.M. & Meshram H.S. 2017. Association of azotemia with hypoglycemia in severe acute
46 malnutrition how much concerning? Int J Contemp Pediatr. 4(1):246-248.

47 Antunes, S. A.; Canziani, M. E. F. Hepsidina: um importante regulador do metabolismo de ferro na
48 doença renal crônica. Jornal Brasileiro de Nefrologia. v. 38, n. 3, p. 351-355, 2016.

49 Assumpção C.L. & Cabral M.D. 2002. Complicações clínicas da anorexia nervosa e bulimia nervosa.
50 Rev Bras Psiquiatr. 24(3):29-33.

- 1 Bally M.R., Blaser-Yildirim P.Z., Bounoure L., Gloy V.L., Mueller B., Briel M. & Schuetz P. 2016.
2 Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: A Systematic Review and
3 Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 176(1):43-53.
- 4 Bazzi N.B., Leal V., Lira Júnior H.F., Santos J.M., Ferreira M.G. & Zeni, L.A.Z.R. 2016. Estado
5 nutricional e tempo de jejum em pacientes submetidos a cirurgias colorretais eletivas. *Nutr. clín.*
6 *diet. hosp.* 36(2):103-110.
- 7 Cabada M.M., Goodrich M.R., Graham B., Villanueva-Meyer P.G., Deichsel E.L., Lopez M., Arque E. &
8 Clinton W.A.Jr. 2015. Prevalence of intestinal helminths, anemia, and malnutrition in Paucartambo,
9 Peru. *Rev Panam Salud Publica.* 37(2):69-75.
- 10 Carneiro L.F.R. 2013. Proteínas de fase aguda em cães com diferentes escores corporais.
11 Dissertação de Mestrado, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás,
12 Goiânia.
- 13 Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S., Muscaritoli M., Nyulasi I.,
14 Ockenga J., Schneider S.M., Schueren M.A. & Singer P. 2015. Diagnostic criteria for malnutrition – An
15 ESPEN Consensus Statement *Clin Nutr.* 34(3):335-340.
- 16 Cooper B.A., Penne E.L., Bartlett L.H. & Pollock C.A. 2004. Protein malnutrition and
17 hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis.*
18 43(1):61 –66.
- 19 Cortellini S., Seth M. & Kellett-Gregory L.M. 2015. Plasma lactate concentrations in septic
20 peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007–2012). *J Vet Emerg Crit Care.* 25(3):388–395.
- 21 De Luis D.A., Izaola O., Cuellar L., Terroba M.C., Cabezas G., Rojo S., Aller R. & Sagrado M.G. 2006.
22 Nutritional Assessment: Predictive Variables at Hospital Admission Related with Length of Stay.
23 *Ann Nutr Metab.* 50(4):394 –398.
- 24 Duntas L.N. & Brenta G. 2016. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering
25 agents. *Hormones (Athens).*15(4):500-510.
- 26 Ernest N., Akpan P. & Uko E. 2013. Reduced Levels of Some Iron Parameters of Protein Energy
27 Malnourished Children in Calabar, Nigeria. *J Biol Agric Healthc.* 3(13): 114-120.
- 28 Fabretti A.K. 2013. Avaliação clínica, laboratorial e perfil eletroforético para a determinação do
29 estado nutricional e prognóstico de cães hospitalizados. Dissertação de Mestrado, Universidade
30 Estadual de Londrina, Londrina.
- 31 Fabretti A.K., Coelho A. F., Silva C.N., Pincelli V., Suhett W.G. & Pereira P.M. 2016. Associação entre
32 lactato sanguíneo com a oxigenoterapia em cães anêmicos com indicação de transfusão sanguínea.
33 *Nosso Clínico.* 19(109): 32-37.
- 34 Fabretti A.K., Fonseca I.B., Coelho A. F., Silva C.N. & Pereira P.M. 2015. Evaluation of clinical,
35 laboratory, and electrophoretic profiles for diagnosis of malnutrition in hospitalized dogs. *Semin:*
36 *Cien. Agrar.* 36(1)217-230.
- 37 Fabretti A.K., Fonseca I.B., Pancieri I.V.C., Knupp F.C., Bordini, D.M. & Pereira P.M. 2014. Avaliação
38 clínica, laboratorial e perfil eletroforético na determinação do prognóstico de cães hospitalizados.
39 *Semin: Cien. Agrar.* 35(6):3113-3126.
- 40 Felder S., Braun N., Stanga Z., Kulkarni P., Faessler L., Kutz A., Steiner D., Laukemann S., Haubitz S.,
41 Huber A., Mueller B. & Schuetz P. 2016. Unraveling the Link between Malnutrition and Adverse

- 1 Clinical Outcomes: Association of Acute and Chronic Malnutrition Measures with Blood Biomarkers
2 from Different Pathophysiological States. *Ann Nutr Metab.* 68(3):164-172.
- 3 Ghadiri-Anari A., Nazemian N. & Vahedian-Ardakani H. 2014. Association of Body Mass Index with
4 Hemoglobin Concentration and Iron Parameters in Iranian Population. *ISRN Hematology.* 52(53):1-
5 3.
- 6 González M.J.C., Culebras-Fernández J.M., Garcia L. & Mateos A. 2006. Recommendations for the
7 nutritional assessment of critically ill patients. *Rev Med Chil.* 134(8):1049- 1056.
- 8 Gupta D., Vashi P.G., Lammersfeld C.A. & Braun D.P. 2011. Role of Nutritional Status in Predicting
9 the Length of Stay in Cancer: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Ann Nutr*
10 *Metab.* 59(2-4):96-106.
- 11 Hand M.S., Thatcher C.D., Remillard R.L., Roudebush P. & Novotny B.B.J. 2010. Critical care nutrition
12 and enteral-assisted feeding. p. 439-477. In: *Small Animal Clinical Nutrition.* Hand M.S., Thatcher
13 C.D., Remillard R.L., Roudebush P. & Novotny B.B.J. 5th ed. Mark Morris Institute, Topeka.
- 14 Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M., Montreuil C.M., Schneider S.M. & Goldwasser F. 2014.
15 Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *J Parenter*
16 *Enteral Nutr.* 38(2):196-204.
- 17 Ilavská S., Horváthová M., Szabová M., Nemessányi T., Jahnová E., Tulinská J., Líšková A., Wsolová L.,
18 Staruchová M. & Volkovová K. 2012. Association between the human immune response and body
19 mass index. *Hum Immunol.* 73(5):480-485.
- 20 Laflamme, D.P. 1997. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine*
21 *Pract.* 22(4) :10-15.
- 22 Landi F., Liperoti R., Russo A., Giovannini S., Tosato M., Barillaro C., Capoluongo E., Bernabei R. &
23 Onder G. 2013. Association of anorexia with sarcopenia in a community-dwelling elderly
24 population: results from the iSIRENTE study. *Eur J Nutr.* 52(3):1261-1268.
- 25 Maicá A.O. & Schweigert I.D. 2008. Avaliação nutricional em pacientes graves. *Rev Bras Ter*
26 *Intensiva.* 20(3):286-295.
- 27 McClave A.S., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R.; Braunschweig C., McCarthy
28 M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks, G.S., Roberts P. R. & Compher C. 2016.
29 Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill
30 Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral
31 Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr.* 40(2):159-211.
- 32 Miller J.L. 2013. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb*
33 *Perspect Med.* 23(4):1-13.
- 34 Moriyama K., Takahashi E., Negami M. & Otsuka H. 2012. Relationship between Thyroid
35 Dysfunction and Serum Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Subjects Undergoing. *Annual*
36 *Health Examination in Japan.* 27 (3):547-553.
- 37 Nakajima M. 2014. Investigation on the novel marker of the dynamic nutritional status and
38 intestinal mucosa integrity in dogs. *Dissertação de Doutorado, Universidade de Tokyo, Tokyo.*
- 39 Nakajima M., Ohno K., Takeuchi Y., Takeuchi A., Nakashima K., Fujino Y. & Tsujimoto H. 2012.
40 Usefulness of plasma transferrin levels as dynamic assessment of protein nutrition in dog. *Journal*
41 *of Pet Animal Nutrition.* 15(2):65-71.

- 1 Nakano K., Hosoda M., Yamamoto M. & Yamashita H. 2014. Prognostic Significance of Pre-treatment
2 Neutrophil: Lymphocyte Ratio in Japanese Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res.* 34(7):3819-
3 3824.
- 4 Oliveira L.M.L, Rocha A.P.C. & Silva J.M.A. 2008. Avaliação nutricional em pacientes hospitalizados:
5 uma responsabilidade interdisciplinar. *RESC.* 1(1):1-10.
- 6 Ong C., Han W.M., Wong J.J. & Lee J.H. 2014. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically
7 ill children: A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr.* 33(2):191-197.
- 8 Patel V., Romano M., Corkins M.R., DiMaria-Ghalili R.A., Earthman C., Malone A., Miller S., Sabino K.,
9 Wooley J. & Guenter P. 2014. Nutrition Screening and Assessment in Hospitalized Patients: A Survey
10 of Current Practice in the United States. *Nutr Clin Pract.* 29(4):483-490.
- 11 Pointer E., Reisman R., Windham R. & Murray L. 2013. Starvation and the Clinicopathologic
12 Abnormalities Associated with Starved Dogs: A Review of 152 Cases. *J Am Anim Hosp Assoc.*
13 49(2):101-107.
- 14 Rabelo R.C., Arnold C.F. & Alsua S.C. 2009. RICO Score - Classificação rápida de sobrevida em
15 cuidados intensivos. Variáveis inter-relacionadas em cães. *Revista Clínica Veterinária.* 14(78):28-
16 38.
- 17 Remillard R.L., Armstrong P.J. & Davenport, D.J. 2000. Assisted feeding in hospitalized patients:
18 enteral and parenteral nutrition. p. 351-390. In: Hand, M.S., Tratcher C.D. & Remillard R.L. *Small
19 animal clinical nutrition.* 4th ed. Mark Morris Institute, Topeka.
- 20 Richards C.H., Roxburgh C.S.D., MacMillan M.T., Isswiasi S., Robertson E.G., Guthrie G.K., Horgan P.G.
21 & McMillan D.C. 2012. The Relationships between Body Composition and the Systemic
22 Inflammatory Response in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. *PLoS ONE.* 7(8):1-9.
- 23 Rocha N.P. & Fortes R.C. 2015. Contagem total de linfócitos e albumina sérica como preditores de
24 risco nutricional em pacientes cirúrgicos. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 28(3):193-196.
- 25 Sahin S., Tasar P.T., Simsek H., Cicek Z., Eskizmirli H., Senuzun F.A., Sahin F. & Akcicek F. 2013. The
26 prevalence of anemia and malnutrition and the relationship between anemia and malnutrition. *Eur
27 Geriatr Med.* 4(1):133.
- 28 Santos W.B., Mesquita E.T., Vieira R.M.R., Olej B., Coutinho M. & Avezum A. 2003. Proteína-C-Reativa
29 e Doença Cardiovascular. *As Bases da Evidência Científica. Arq Bras Cardiol.* 80(4):452-456.
- 30 Seita, R.P.A. 2009. Hipotireoidismo canino. Dissertação de Mestrado, Universidade Técnica de Lisboa,
31 Lisboa.
- 32 Slee A. 2016. The relationship between malnutrition risk and clinical outcomes in a cohort of frail
33 older hospital patients. *Clin Nutr.* 15(1):57-62.
- 34 Thakun N., Chandra J., Pemde H. & Singh V. 2014. Anemia in severe acute malnutrition. *Nutr.* 30(4):
35 440-442.
- 36 Tsai V.W.W., Husaini Y., Manandhar R, Lee-Ng K.K.M., Zhang H.P., Harriott K., Jiang L., Shu L.,
37 Sainsbury A., Brown D.A. & Breit S.N. 2012. Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the
38 TGF- β family cytokine MIC-1/GDF15. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 3(4):239-243.
- 39 Tufan F., Yıldız A., Dogan I., Yıldız D. & Sevindir S. 2015. Urea to creatinine ratio: a forgotten marker
40 of poor nutritional state in patients undergoing hemodialysis treatment. *Aging Male.* 18(1):49-53.

- 1 Uner A., Caliřkan U., Oner A.F., Koç H. & Kasap A.F. 2001. Platelet Functions in Patients with Protein-
2 Energy Malnutrition. *Clin Appl Thromb Hemost.* 7(4):286-288.
- 3 Vannucchi H., Unamuno M.R.D.L., Marchini J.S. 1996. Avaliação do Estado Nutricional. *Medicina.*
4 29(1):5-18.
- 5 Veena, A.; Amit D.; Sonagra, B.; Rekha, M.B.; Jayaprakash M.D.S. 2013. Study of serum iron, TIBC,
6 transferrin saturation and ferritin in iron deficiency anemia in tertiary care hospital. *Research*
7 *Article Biological Sciences*, 3(1): 14-23.
- 8 Wojciak R.W. 2014. Alterations of selected iron management parameters and activity in food-
9 restricted female Wistar rats (animal anorexia models). *Eat Weight Disord.* 19(1):61-68.
- 10 Wojciak, R.W. 2014. The assessment of the food restrictions on the iron status in animal models and
11 human anorexia. *Trace Elem Electroly.* 31(3):108-115.
- 12 Wong S., Derry F., Jamous A., Hirani S.P., Grimble G. & Forbes A. 2012. The prevalence of
13 malnutrition in spinal cord injuries patients: a UK multicentre study. *Br J Nutr.* 108(5):918-923.
- 14 World Small Animal Veterinary Association. 2013. Muscle condition score. WSAVA Global
15 Veterinary Development, 1 p. Disponível em: <[http://petnutritionalliance.org/wp-](http://petnutritionalliance.org/wp-content/uploads/downloads/WSAVA%20MCS%20Canine.pdf)
16 [content/uploads/downloads/WSAVA%20MCS%20Canine.pdf](http://petnutritionalliance.org/wp-content/uploads/downloads/WSAVA%20MCS%20Canine.pdf)>. Acesso em: 26 fev. 2017.
- 17 World Small Animal Veterinary Association. 2011. Nutritional assesment guidelines. WSAVA Global
18 Veterinary Development, 12 p. Disponível em: <[http://www.wsava.org/guidelines/global-](http://www.wsava.org/guidelines/global-nutrition-guidelines)
19 [nutrition-guidelines](http://www.wsava.org/guidelines/global-nutrition-guidelines)>. Acesso em: 26 fev. 2017.
- 20 Zheng, H., Huang, Y., Shi, Y., Chen, W., Yu, J., Wang, X., 2016. Nutrition Status, Nutrition Support
21 Therapy, and Food Intake are Related to Prolonged Hospital Stays in China: Results from the
22 NutritionDay 2015 Survey. *Annals of nutrition & metabolism* 69(3-4):215-225.

CAPÍTULO 5 – ARTIGO B

5 ARTIGO B

(Organizado de acordo com as normas da revista “*Research in Veterinary Medicine*”)

Avaliação nutricional e laboratorial como preditores do tempo de hospitalização, gravidade da doença de base e mortalidade em cães

Andrei K. Fabretti, MV, MSc^{a,b*}, Raquel C. S. Siqueira^b, Higo F. Amaral MSc^c, Patrícia M. Pereira, MV, MSc, PhD^b

^a Universidade Norte do Paraná – UNOPAR, Londrina, PR, Brasil.

^b Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, PR, Brasil.

^c Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL, Londrina, PR, Brasil.

Autor para correspondência: Andrei Kelliton Fabretti, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rod. Celso Garcia Cid, Km 380, Londrina, PR 86057-970, Brasil.

E-mail: fabretti@uel.br (A.K. Fabretti)

Evaluation of nutritional status, hemogram and serum biochemistry as predictors of hospitalization time, severity of the underlying disease and mortality in dogs

Andrei K. Fabretti, MV, MSc^{a*}, Raquel C. S. Siqueira^b, Higo F. Amaral MSc^c, Patrícia M. Pereira, MV, MSc, PhD^b

^a The Northern University of Paraná - UNOPAR, Londrina, PR, Brazil.

^B State University of Londrina - UEL, Londrina, PR, Brazil.

^C University Center Philadelphia - UNIFIL, Londrina, PR, Brazil.

Author for correspondence: Andrei Kelliton Fabretti, State University of Londrina (UEL), Rod Celso Garcia Cid, Km 380, Londrina, PR 86057-970, Brazil.

E-mail: akfabretti@gmail.com (A.K. Fabretti)

RESUMO

Prognóstico é definido na medicina, como uma predição baseada no diagnóstico do paciente e nas possibilidades terapêuticas, acerca da duração da enfermidade, gravidade da doença e taxa de óbito. Os índices de prognóstico utilizados em medicina humana ou mesmo os poucos padronizados para medicina veterinária não são muito difundidos ou aplicados na clínica de pequenos animais. Dessa forma, esta pesquisa objetivou identificar variáveis de uso comum na rotina clínica que possam ser úteis como marcadoras de prognóstico, se correlacionando, especificamente como o tempo de internamento (TI), gravidade de doença e mortalidade. Para tal, foram avaliados 246 cães da rotina de um hospital veterinário escola do sul do Brasil, estudados em relação ao estado nutricional (EN) (por anamnese, exame físico e laboratorial), exames hematológicos e diversos parâmetros bioquímicos séricos. Foram calculadas as frequências, médias e desvios-padrões das variáveis, análises de correlação e análises comparativas (Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$). Foram considerados marcadores relevantes de gravidade de doença em cães: presença de desnutrição, incluindo histórico de hiporexia, anorexia, escore de condição corporal (ECC) ≤ 3 e escore de massa muscular (EMM ≤ 2); baixos valores de transferrina (TF), da capacidade total de ligação ao ferro (CTLF) e anemia; além de valores elevados de índice de saturação da transferrina (IST), lactato e da relação PCR/albumina. Nos animais sem doenças sistêmicas ou com doenças sistêmicas discretas a

1 moderadas, os indicadores de alto TI foram: baixos valores de TF, CTLF, albumina, PT e
 2 elevada relação PCR/albumina e hiporexia. Nos animais com doenças sistêmicas críticas, os
 3 indicadores de baixo TI foram: ocorrência de anorexia, índice de massa corporal (IMC) abaixo
 4 da média, baixos valores de TF, CTLF, anemia e baixa contagem de linfócitos. Os indicadores
 5 de mortalidade em cães doentes foram: alta gravidade de doença, hipoalbuminemia e elevada
 6 concentração de ureia. Conclui-se que a constatação dessas alterações, especialmente quando
 7 ocorrem simultaneamente, embasa a determinação do prognóstico em cães de uma população
 8 hospitalar, de maneira objetiva, prática e acessível.

9
 10 **Palavras-chave:** Cães. Transferrina. Proteína C Reativa. Prognóstico.

11 ABSTRACT

12
 13
 14 Prognosis is defined in medicine as a prediction based on the diagnosis of the patient and on
 15 the therapeutic possibilities, about the duration of the disease, severity of the disease and
 16 mortality. The prognostic indexes used in human medicine or even the few standardized ones
 17 for veterinary medicine are not very widespread or applied in the clinic of small animals. Thus,
 18 this research aimed to identify variables of common use in the clinical routine that can be useful
 19 as prognostic markers, correlating, specifically, such as length of stay (LoS), disease severity,
 20 and mortality. For this purpose, 246 dogs from the routine of a veterinary teaching hospital of
 21 southern Brazil, studied in relation to nutritional status (by anamnesis, physical and laboratory
 22 examination), hematological exams and several serum biochemistry were evaluated. The
 23 frequencies, means and standard deviations of the variables, correlation analysis and
 24 comparative correlation analysis (Kruskal-Wallis in $\alpha = 5\%$) were calculated. Relevant markers
 25 of disease severity in dogs were: presence of malnutrition, including history of hyporexia,
 26 anorexia, body condition score (BCS) ≤ 3 and muscle mass score (MMS ≤ 2); low transferrin
 27 (TF) values and total iron binding capacity (TIBC) and anemia; in addition to high levels of
 28 transferrin saturation index (TSI), lactate and the CRP / albumin ratio. In the animals without
 29 systemic diseases or with mild to moderate systemic diseases, the high LoS indicators were:
 30 low TF, TBIC, albumin, TP, high CRP / albumin ratio and hyporexia. In the animals with
 31 critical systemic diseases, low LoS indicators were: anorexia, body mass index (BMI) below
 32 average, low values of TF, TBIC, anemia and low lymphocytes count. The mortality indicators
 33 in sick dogs were: high disease severity, hypoalbuminemia and high urea concentration. It is
 34 concluded that the confirmation of these changes, especially when they occur simultaneously,
 35 bases the determination of the prognosis in dogs of a hospital population, in an objective,
 36 practical and accessible way.

37
 38 **Key words:** Dogs. Transferrin. C-reactive protein. Prognosis.

39 INTRODUÇÃO

40
 41
 42 Prognóstico é definido na medicina, como uma predição realizada pelo médico, baseada
 43 no diagnóstico do paciente e nas possibilidades terapêuticas, acerca da duração da enfermidade
 44 (incluindo o tempo de internamento), gravidade da doença de base e mortalidade (NIEWINSKI
 45 et al., 2014; SALES DA SILVA et al., 2014). Para determiná-lo, é necessário investigar a
 46 presença de distúrbios metabólicos e potencialmente letais, o que norteia, inclusive, a seleção
 47 daqueles que necessitam de cuidados intensivos (RABELO et al., 2009; FABRETTI et al.,
 48 2014; BALLY et al., 2016).

49 Para tornar as estimativas prognósticas mais objetivas, foram desenvolvidos protocolos
 50 denominados índices prognósticos (IP) (RABELO et al., 2009; SMIECHOWICZ, 2015). Os
 51 mais utilizados na medicina humana são: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*
 52 (APACHE II), *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II), *Logistic Organ Dysfunction*

1 *System (LODS), Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) e Sequential Organ Failure*
2 *Assessment (SOFA)*, que analisam variáveis clínicas e laboratoriais, tais como estado de
3 consciência, temperatura, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, hemograma,
4 gasometria, bilirrubinas, débito urinário, creatinina, etc., para prever a mortalidade. Existem
5 diversos outros IP com objetivos e métodos similares (NAMENDYS-SILVA, 2013; SALES
6 DA SILVA et al., 2014).

7 Na medicina veterinária, existem poucos protocolos de avaliação do prognóstico. Há o
8 *Survival Prediction Index (SPI), Animal Trauma Triage Scoring (ATT), Rapid Intensive Care*
9 *Outcome (RICO)*, que são inspirados nos IPs humanos, em que se monitoram, praticamente, as
10 mesmas variáveis, com adição da glicemia, albumina, proteínas totais (PT), avaliação do pulso
11 e cor de mucosas, entre outros. Porém são índices muito pouco difundidos e aplicados (KING
12 et al., 2001, RABELO et al., 2009).

13 Na rotina profissional veterinária, são muito mais utilizados como marcadores diretos
14 do prognóstico a mensuração da albumina, proteína C reativa (PCR) e lactato (RABELO et al.,
15 2009; FABRETTI et al., 2014; BALLY et al., 2016).

16 Este trabalho, objetivou, portanto, identificar variáveis de uso comum na rotina clínica
17 que possam ser úteis como marcadoras de prognóstico, se correlacionando, especificamente
18 como o tempo de internamento (TI), gravidade de doença e mortalidade. Foram avaliados: o
19 estado nutricional (EN), hemograma, colesterol, ureia, albumina, globulina, relação
20 albumina/globulina (R:A/G), proteína total (PT), capacidade total de ligação com o ferro
21 (CTLF), ferro, transferrina (TF), índice de saturação da transferrina (IST), lactato, PCR e
22 relação PCR/albumina. De conhecimento dos autores, é inédito o estudo da TF e do IST como
23 marcadoras de TI, gravidade de doença e mortalidade em cães.

24 **MATERIAL E MÉTODOS**

25
26
27 Todos os cães atendidos em um determinado hospital veterinário escola do sul do Brasil,
28 no período de junho de 2013 a novembro de 2016, foram considerados para a participação nessa
29 pesquisa, sem distinção de gênero, idade ou raça.

30 Os critérios de exclusão foram: animais cujos guardiões não concordaram com a
31 realização do estudo; animais com desidratação clínica superior a 8%; recebimento de
32 transfusão sanguínea no período de até 21 dias antes da avaliação pelo projeto; cães agressivos,
33 dispnéicos ou com menos de 2,0 kg de peso corporal; cães com nefropatias e proteinúria ou
34 hepatopatas com cirrose hepática. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética da instituição, sob
35 o registro 1679 de 2013.

36 Para a determinação do EN dos cães estudados, foram consideradas informações
37 provenientes da anamnese, exame físico e da avaliação laboratorial, realizados em, no máximo,
38 48 horas após internação. Foram registrados os seguintes dados dos pacientes: raça, idade,
39 gênero, duração de hiporexia ou anorexia (quando ocorreram), tipo de dieta consumida
40 habitualmente, período de internação (em dias), motivo da internação e/ou doença e se o
41 desfecho da hospitalização ocorreu por alta ou por óbito.

42 As internações ocorreram por decisão única do médico veterinário responsável pelo
43 caso, sem nenhum vínculo com a pesquisa. Nesses casos, o dia da admissão no internamento
44 foi contabilizado, mas, o dia da alta ou óbito não.

45 Em relação a dieta, foi considerado inadequado as situações além do uso único de ração
46 comercial. Por exemplo, alimentação com comida humana, ração comercial misturada com
47 comida humana, uso de petiscos ou combinações desses.

48 O peso foi mensurado na balança eletrônica. Para a determinação do ECC, os cães foram
49 classificados na escala de Laflamme (1997), que consiste em graduações de 1 a 9. A
50 determinação do EMM foi realizada de acordo com a técnica descrita por Michel (2009). O
51 IMC foi classificado pela fórmula padrão: $\text{peso corporal (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$, utilizando fita
52 métrica para mensuração da estatura, segundo a técnica de Muller (2008).

1 À gravidade da doença de base foi graduada segundo a técnica de Muir (2007) e foi
 2 parâmetro para a separação dos dados em três grupos experimentais. O primeiro (G1) foi
 3 constituído de 96 cães classificados no escore de doença (ED) 1, isto é, sem doenças sistêmicas.
 4 O segundo grupo (G2) foi composto de 80 cães classificados no ED 2 ou 3 (com doenças
 5 sistêmicas não incapacitantes), ou seja, a enfermidade não os impedia de deambular, pelo menos
 6 a curtas distâncias. O terceiro grupo (G3), foi constituído de 70 cães com ED 4 ou 5 (doenças
 7 sistêmicas incapacitantes), portanto, estes pacientes permaneciam em decúbito obrigatório.

8 As análises sanguíneas foram realizadas nos laboratórios da mesma instituição. Os
 9 hemogramas foram efetuados pelo aparelho automatizado BC-2800VET, da marca Mindray®
 10 (Mindray do Brasil – Comércio e Distribuição de Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo –
 11 SP), sendo a contagem diferencial de leucócitos realizada através da microscopia óptica. Foram
 12 realizadas dosagens dos bioquímicos séricos: PT, albumina, TTR, ureia, colesterol, CTLF,
 13 ferro, lactato e PCR.

14 A albumina foi mensurada pelo método de verde de bromocresol, analisado pelo
 15 aparelho semiautomático BIO – 2000, da empresa Bioplus® (Bioplus® Produtos para
 16 Laboratórios Ltda, Baurueri – SP), utilizando testes colorimétricos com kits da marca Analisa®
 17 (Gold Analisa Diagnóstica Ltda, Belo Horizonte - MG). A fração globulina foi obtida por
 18 estimativa matemática: *Fração Globulina = Proteína Total - Albumina*.

19 As outras mensurações bioquímicas foram realizadas no aparelho automatizado
 20 Siemens Dimensions, modelo RXL, com kits de testes enzimáticos/colorimétricos da empresa
 21 Siemens® (Siemens AG, São Paulo – SP), analisados pelo método de espectrofotometria, de
 22 acordo com as instruções do fabricante. Adicionalmente, a PCR foi analisada pela técnica de
 23 imunensaio turbidimétrico ultrasensível.

24 A partir dos valores da CTLF, a TF foi calculada pela seguinte fórmula:
 25 $TF (mg dL^{-1}) = CTLF \times 0,7$ (CARNEIRO, 2013). Este cálculo foi utilizado, pois os reagentes
 26 comerciais para a determinação da TF humana não apresentam boa reprodutibilidade na espécie
 27 canina, sendo onerosos os kits importados e específicos para caninos em nosso país.

28 A saturação da TF foi determinada pela fórmula (VEENA et al., 2013):

$$29 \text{ Saturação da transferrina: } [IST (\%)] = 100 \times \frac{Ferro}{CTLF}$$

30 As equipes laboratoriais não tiveram acesso aos resultados dos exames físicos e grupos
 31 experimentais dos animais, dos quais o sangue era proveniente, estando cegos para a condição
 32 nutricional e prognóstico dos cães estudados.

33 Em cada um dos grupos, foi testado a correlação entre variáveis hematológicas e
 34 bioquímicas séricas, parâmetros de avaliação do EN (presença de hiporexia ou anorexia, tipo
 35 dieta, ECC, EMM e IMC) e as medidas prognósticas: TI, ED e taxa de mortalidade.

36 Em relação as análises estatísticas, primeiramente, se investigou as proporções e
 37 frequências das variáveis qualitativas e médias e desvios padrões das variáveis quantitativas
 38 para cada grupo. Em seguida, foi analisada a correlação de Pearson entre as variáveis dentro de
 39 cada grupo. Por último, para comparação entre os grupos que não apresentavam o mesmo
 40 número de animais, optou-se pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$
 41 (significativo) e $\alpha = 1\%$ (altamente significativo). Para tais análises utilizou-se o software
 42 estatístico *Action Stat Pro*® (Estatcamp - Consultoria Estatística e Qualidade - São Carlos – SP).

44 RESULTADOS

45
 46 Foram avaliados 523 cães neste projeto, entretanto, 277 foram excluídos, seguindo os
 47 critérios de exclusão originalmente propostos ou pelos dados coletados estarem incompletos.
 48 Dessa forma, a amostragem analisada foi de 246 cães.

49 Foram avaliados 96 animais no G1. Destes, 41/96 (42,70%) eram machos e 55/96
 50 (57,30%) fêmeas, 35/96 (36,45%) eram sem raça definida (SRD) e 61/96 (63,55%) de raças
 51 variadas. A idade dos cães variou de 3 meses a 15 anos, com média e desvio padrão (s) de $70 \pm$

52,54 meses. O peso dos animais variou de 2,3 a 60 kg, com média (\pm desvio padrão) de 15,14 \pm 11,24 kg. Deste grupo, 37/96 (38,54%) compareceram ao HV para orquiectomia ou ovariectomia, nesses casos, a avaliação física e a colheita de sangue para exames foram realizadas antes da cirurgia. Além disso, 22/96 (22,92%) vieram para exames de *check up*, 22/96 (22,92%) para avaliação de dermatopatias localizadas e 15/96 (15,62%) por outros motivos não associados a doenças sistêmicas.

Foram avaliados 80 animais no G2. Destes, 35/80 (43,75%) eram machos e 45/80 (56,25%) fêmeas, 36/80 (45%) eram SRD e 44/80 (55,00%) de raças variadas. A idade dos cães variou de 2 meses a 16 anos, com média de 57,46 \pm 56,50 meses. O peso dos animais variou de 2,6 a 54,6 kg, com média de 13,37 \pm 11,59 kg. Em relação aos motivos de atendimento, 27/80 (33,75%) foram atendidos devido a gastroenterite, 6/80 (7,5%) por piometra, 3/80 (3,75%) por causa de pancreatite e o restante 44/80 (55,00%) devido a presença de diversas doenças sistêmicas não incapacitantes.

O G3 foi composto por 70 animais, sendo que 42/70 (60,00%) eram machos e 28/70 (40,00%) fêmeas, 42/70 (60,00%) eram SRD e 28/70 (40,00%) de raças distintas. A idade dos cães variou de 2 meses a 20 anos, com média de 92 \pm 4,63. O peso dos animais variou de 2,0 a 35,0 kg, com média de 12,0 \pm 9 kg. Os atendimentos desses pacientes ocorreram devido a: neoplasias 12/70 (17,14%); cardiopatias 9/70 (12,85%), erliquiose 8/70 (11,43%) e 41/70 (58,58%) devido a outras doenças sistêmicas críticas.

Uma descrição comparativa entre as variáveis estudadas pela frequência se encontra na Tabela 1. A descrição comparativa das variáveis analisadas pela média está na Tabela 2.

Tabela 1. Análise comparativa das ocorrências e frequências das variáveis estudadas entre os grupos de cães com escore de doença 1 (G1), 2 ou 3 (G2) e 4 ou 5 (G3). Londrina, 2017.

Variável	Ocorrência (n) Frequência (%)					
	G1 (n=96)		G2 (n=80)		G3 (n=70)	
	n	%	n	%	n	%
Hiporexia	4	4,16a	32	40,50b	27	38,57b
Anorexia	5	5,21a	28	35,44b	35	50,00c
Dieta inadequada	39	40,62a	40	50,00b	39	55,71b
ND	79	82,30a	46	57,50b	12	17,14c
DCDM	15	15,62a	22	27,50b	24	34,28c
DCG	2	2,08a	12	15,00b	34	48,58c
SA	16	16,67a	12	15,00b	5	7,14c
Magreza	9	9,37a	18	22,55b	28	40,00b
Perda Muscular	14	14,58a	30	37,50b	56	80,00c
Óbito	1	1,04a	6	7,5a	34	48,57 b

Fonte: Elaboração do autor.

Legenda: Letras diferentes nas linhas horizontais indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-Wallis a 5%. Magreza=ECC \leq 3; Perda muscular= EMM \leq 2. ECC = escore de condição corporal; EMM = escore muscular. ND = Não desnutrido (ECC = 4-5 e EMM=3); DCDM = desnutrição clínica discreta a moderada (ECC=3 e/ou EMM=2); DCG = desnutrição clínica grave; (ECC 1-2 e/ou EMM 0-1); SA = sobrealimentado (ECC 6-9).

1 **Tabela 2.** Análise comparativa das médias (com desvio padrão) das variáveis entre os grupos
 2 de cães com escore de doença 1 (G1), 2 ou 3 (G2) e 4 ou 5 (G3). Londrina, 2017.

Variável	Médias ± Desvio Padrão (s)		
	G1 (n=96)	G2 (n=80)	G3 (n=70)
TI (dias)	0,72 ± 1,04a	3,18 ± 2,91b	6,50 ± 6,92c
IMC	15,04 ± 1,04a	13,39 ± 3,59b	14,00 ± 4,00c
Eritrócitos (x10 ⁶ µL)	6,40 ± 1,26a	5,43 ± 0,18b	4,69 ± 2,10c
VG (%)	40,15 ± 7,73a	33,16 ± 9,78b	27,99 ± 11,65c
Hemoglobina (g/dL)	13,58 ± 2,94a	10,94 ± 3,52b	9,39 ± 4,17c
VCM (fl)	62,48 ± 3,47a	61,19 ± 4,00a	60,40 ± 4,51a
HCM (pg)	21,20 ± 1,84a	20,03 ± 1,98a	20,08 ± 3,31a
CHCM (%)	33,89 ± 2,36a	32,83 ± 2,73a	33,56 ± 3,60a
Plaquetas (x10 ⁶ µL)	490 ± 232a	409 ± 223b	341 ± 255c
Linfócitos (/µL)	2.398 ± 1.464a	2.167 ± 1.964b	1.336 ± 1.113c
Transferrina (mg/dL)	254,50 ± 76,10a	211,92 ± 76,22b	223,18 ± 99,46b
Ferro (µg/dL)	129,08 ± 64,99a	124,99 ± 79,25a	141,07 ± 88,06a
CTLF (µg/dL)	363,57 ± 108,72a	302,75 ± 108,89b	318,83 ± 142,08b
IST (%)	35,79 ± 14,88a	42,97 ± 23,89ab	47,73 ± 23,94b
Albumina (g/dL)	3,13 ± 1,24a	2,54 ± 0,90b	2,20 ± 1,03b
Globulina (g/dL)	3,29 ± 1,57a	3,75 ± 1,93ab	3,97 ± 1,62b
R:A/G (g/dL)	1,77 ± 3,22a	0,92 ± 0,73b	0,80 ± 0,93c
Proteína Total (g/dL)	6,42 ± 1,48a	6,36 ± 1,73a	6,26 ± 1,66 ^a
Ureia (mg/dL)	37,70 ± 15,64a	40,84 ± 37,85a	151,96 ± 183,17b
Colesterol (mg/dL)	217,17 ± 69,67a	220,86 ± 84,74a	238,76 ± 140,90a
PCR (µg/mL)	2,13 ± 1,36a	3,61 ± 1,73b	4,97 ± 7,01c
PCR/albu	0,90 ± 1,09a	1,81 ± 1,72b	2,62 ± 2,80c
Lactato (mmol/L)	3,89 ± 2,86a	3,88 ± 2,77a	4,65 ± 2,86b

3 **Fonte:** Elaboração do autor.

4 **Legenda:** Letras iguais indicam que as variáveis comparadas não diferem estatisticamente, enquanto letras
 5 distintas indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-Wallis a 5%.

6 TI = tempo de internamento, IMC = índice de massa corporal, VG = volume globular, VCM = hemoglobina
 7 corpuscular média, HCM = hemoglobina corpuscular média, CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular
 8 média, PT = proteína total, CTLF = capacidade total de ligação ao ferro, TF = transferrina, IST = índice de
 9 saturação de transferrina, PCR = proteína C reativa.

10 **Valores de Referência:** IMC: 11,8 a 15; eritrócitos = 5,5-8,5x10⁶ µL; VG = 37-55%; HB = 12-18 g/dL; VCM =
 11 60-77 fl; HCM = 19-23 pg; CHCM = 32-36%; linfócitos = 1.000 a 4.800/µL; plaquetas = 200.000 a 500.000/µL;
 12 Colesterol = 135 a 270 mg/dL; albumina = 2,6 a 3,3 g/dL; R:A/G = 0,59 -1,11 g/dL; PT = 5,5 a 8,0 g/dL; ureia =
 13 21,4 a 59,92 mg/dL; globulina = 2,7 a 4,4 g/dL (Kaneko, 2008); CTLF = 326,4 à 415,8 µg/dL; ferro = 120,2-
 14 174,6 µg/dL; TF = 228,5 à 291,1 mg/dL; IST = 34,8% à 46,1% (Pires, 2011); PCR = <5,05-8,70 µg/mL; Lactato
 15 = <2,5 mmol/L (Cortellini, et al., 2015).

16

17 As correlações estatisticamente significativas (p<0,05) entre as variáveis estudadas para
 18 G1, G2 e G3 estão descritas nas tabelas 3, 4 e 5, respectivamente.

19

20

21

22

23

1 **Tabela 3.** Correlações significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros: tempo de internamento (TI)
 2 e taxa de mortalidade (óbito) com as variáveis do exame físico nutricional e laboratoriais, no
 3 grupo de cães com escore de doença 1 (G1). Londrina, 2017.

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
EMM e óbito	0,04	-0,20
TI e TF	<0,01	-0,30
TI e ferro	<0,01	-0,28
TI e CTLF	<0,01	-0,30
TI e albumina	<0,01	-0,33
TI e PT	0,02	-0,22
TI e PCR	0,02	0,23
TI e PCR/albumina	<0,01	0,38

4 **Fonte:** Elaboração do autor.

5 **Legenda:** EMM = escore de massa muscular, TI = tempo de internamento, TF = transferrina, CTLF = capacidade
 6 total de ligação com o ferro, PT = proteína total e PCR = proteína C reativa.

7
 8 **Tabela 4.** Correlações significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros tempo de internamento (TI),
 9 taxa de mortalidade (óbito) e escore de doença (ED) com os dados de ingestão de alimentos,
 10 variáveis do exame físico nutricional e laboratoriais, no grupo de cães com escore de doença 2
 11 ou 3 (G2). Londrina, 2017.

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
IMC e Lactato	0,04	-0,22
TI e Óbito	0,01	-0,28
TI e TF	0,02	-0,24
TI e CTLF	0,02	-0,24
TI e PT	0,01	-0,26
TI e PCR/albumina	<0,01	0,35
TI e Hiporexia	<0,01	0,38
TI e Plaquetas	0,01	0,28
Óbito e ED	0,04	0,22
Óbito e Ureia	0,01	0,34
ED e EMM	0,01	-0,27
ED e Linfócitos	<0,01	-0,36

12 **Fonte:** Elaboração do autor.

13 **Legenda:** IMC = índice de massa corporal, TF = transferrina, CTLF = capacidade total de ligação com o ferro, PT
 14 = proteína total e PCR = proteína C reativa.

15
 16 **Tabela 5.** Correlações significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros: tempo de internamento (TI),
 17 taxa de mortalidade (óbito) e escore de doença (ED) com os dados de ingestão de alimentos,
 18 variáveis do exame físico nutricional e laboratoriais, no grupo de cães com escore de doença 4
 19 ou 5 (G3). Londrina, 2017.

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
TI e IMC	<0,01	0,52
TI e TF	0,04	0,24
TI e CTLF	0,04	0,24
TI e VG	0,03	0,25
TI e HB	<0,01	0,33
TI e Linfócitos	0,01	0,29

(continua)

Correlação	valor-p	ρ de Pearson
TI e Anorexia	0,02	-0,26
TI e Óbito	0,01	- 0,30
Óbito e ED	0,04	-0,30
Óbito e Albumina	0,04	-0,24
Óbito e Ureia	0,01	0,27
Óbito e Plaquetas	0,03	-0,25
ED e Hiporexia	<0,01	0,35

1 **Fonte:** Elaboração do autor.

2 **Legenda:** IMC = índice de massa corporal, TF = transferrina, CTLF = capacidade total de ligação com o ferro,
3 VG = volume globular e HB = hemoglobina.

4

5 **DISCUSSÃO**

6 Os principais marcadores de prognóstico observados nesta pesquisa foram: estado
7 nutricional (incluindo apetite, tipo de dieta, ECC, EMM e IMC), TF, CTLF, número de
8 eritrócitos e linfócitos, VG, HB, IST, lactato, albumina, PT, relação PCR/albumina, ED e ureia.

9 A seguir, serão descritas as correlações destas variáveis com os indicadores de
10 prognóstico: gravidade de doença, tempo de internação (TI) e mortalidade, confrontando os
11 resultados observados com os descritos na literatura médica humana e/ou veterinária.

12

13 **Marcadores de Gravidade de doença**

14

15 Em relação aos distúrbios de alimentação, é notório a maior prevalência de
16 anormalidades de ingestão de alimentos (hiporexia e anorexia) e frequência de consumo de
17 dietas inadequadas nos animais com doenças sistêmicas (G2 e G3), resultando em alto risco
18 para desnutrição (Tabela 1). Isto facilitou o surgimento e/ou agravamento dos distúrbios de
19 saúde e pode ter contribuído para os maiores índices de mortalidade nesses grupos.

20 De maneira complementar, foi notória que a presença de desnutrição clínica (DCDM e
21 DCG), incluindo magreza e perda muscular, foram mais frequentes em animais com doenças
22 sistêmicas, especialmente naqueles com doenças críticas (G3) (Tabela 1). Em síntese, a
23 desnutrição subclínica e clínica foram mais frequente quanto maior foi a gravidade da doença
24 de base.

25 De fato, a prevalência de desnutrição em doentes é alta e essa correlação direta está bem
26 comprovada na literatura (FABRETTI et al., 2015; HECHTA et al., 2015; SLEE, 2016). Um
27 organismo desnutrido é imunodeprimido, pela escassez de nutrientes para síntese de citocinas,
28 complemento, gamaglobulinas e para a promoção de mitoses e fagocitose por parte dos
29 leucócitos (SAKER, 2006; CALDER, 2013). O resultado é a atrofia dos órgãos relacionados ao
30 sistema imune, o aumento na frequência e gravidade de infecções e a piora do prognóstico
31 (SAKER, 2006; CALDER, 2013), como notados no G2 e G3.

32 Adicionalmente, no G2, foi notado correlação negativa entre ED e EMM, isto é, quanto
33 maior foi a gravidade da doença, menor a massa muscular (Tabela 4). Sabe-se que, em doentes,
34 as proteínas de fase aguda (PFA) são sintetizadas prioritariamente em relação das proteínas
35 usuais, ainda, as miofibrilas são catabolizadas para disponibilizar aminoácidos para este
36 processo, sistema imune e síntese de colágeno, para potencializar a defesa e a regeneração ou
37 cicatrização dos tecidos (AGARWAL et al., 2013b; FABRETTI, et al., 2014). O catabolismo
38 proteico é, portanto, maior no organismo desnutrido doente do que no desnutrido hígido
39 (AGARWAL et al., 2013; FABRETTI, 2013).

40 Em relação ao IMC, houve diferença estatística entre as médias de IMC nos três grupos
41 estudados, porém, estas estavam dentro do intervalo de referência (Tabela 2). Isso demonstra

1 que este parâmetro não esteve correlacionado ao nível de gravidade de doença. Os resultados
2 descritos na literatura a respeito dessa associação são conflitantes, havendo resultados distintos
3 de acordo com a doença estudada (ISLAM et al., 2011; BOVE et al., 2013).

4 Foi também evidenciado em G2 uma correlação negativa entre lactato e IMC (Tabela
5 4). Sendo assim, a maior parte dos animais com IMC baixo apresentaram altos valores de
6 lactato. Não foi encontrada essa mesma correlação na literatura. Porém, como baixo IMC e
7 hiperlactatemia são indicadores de mau prognóstico em medicina humana e veterinária,
8 portanto, é de se esperar que possam ser detectados conjuntamente em casos em que se espera
9 um mau desfecho (FABRETTI et al., 2014; CORTELLINI et al., 2015; FABRETTI et al.,
10 2016).

11 Analisando as variáveis TF e CTLF entre os grupos, percebeu-se diferença estatística
12 significativa entre animais com ED1 (G1) em relação aos sistemicamente doentes (G2 e G3),
13 mas não entre G2 e o G3 (Tabela 2). Para esses parâmetros, as médias estavam dentro dos
14 valores de normalidade em G1 e abaixo da normalidade em G2 e G3. Ou seja, valores de TF e
15 CTLF abaixo do normal indicam presença de doenças sistêmicas.

16 Os valores baixos de TF ou CTLF já foram descritos como indicadores de doenças ou
17 mau prognóstico por outros estudos (NAKAJIMA et al., 2012; NAKAJIMA et al., 2014). Essa
18 redução nas concentrações séricas de TF e da CTLF são resultado da ação de citocinas (tais
19 como IL-1, IL-6 e FNT- α), secretadas em processos inflamatórios, que alteram o perfil de
20 síntese hepática de proteínas (a TF é uma PFA negativa) (CUETO et al., 2012; CARNEIRO,
21 2013).

22 Em outros trabalhos, assim como neste, foi notado que as médias de IST eram crescentes
23 conforme se aumentava o ED (Tabela 2) (MAINOUS et al., 2013; STAC et al., 2014). No G3,
24 a média dessa variável superou o intervalo de normalidade; no G2, a variação dos dados
25 evidenciado pelo desvio-padrão demonstrou que também houveram vários casos de medidas
26 acima da referência, o que não ocorreu no G1 (Tabela 2).

27 É possível que o aumento do IST seja justificado pela redução da TF em casos de
28 desnutrição proteica ou, ainda, de processos inflamatórios (já que a TF é uma PFA negativa),
29 situações progressivamente mais frequente conforme se eleva o ED. Em outras palavras, a
30 elevação do IST acima do intervalo de referência é sugestiva de desnutrição-inflamação e pior
31 prognóstico (CARNEIRO, 2013; GHADIRI-ANARI et al., 2014). É importante salientar que o
32 IST estará reduzido na hipoferremia, muito associado a anemia ferropriva, o que também está
33 associado a mau prognóstico (LIN et al., 2013; MAINOUS et al., 2013).

34 Em relação ao eritrograma e plaquetograma, foi notado diferença estatística entre os
35 parâmetros contagem de eritrócitos, VG, HB e plaquetas entre os grupos (Tabela 2). O G1 foi
36 o único com médias normais desses parâmetros, os animais do sistemicamente doentes (G2 e
37 G3) tiveram valores abaixo do intervalo de normalidade, especialmente o G3. A exceção foram
38 as plaquetas, cuja as médias estavam normais nos três grupos, embora o G2 e G3 apresentassem
39 ocorrências de valores subnormais (notável pelo desvio-padrão) (Tabela 2). Dessa forma,
40 anemia foi considerada bom indicativo de gravidade de doença, sendo a trombocitopenia pouco
41 sensível para esta finalidade (LIN et al., 2013; FABRETTI et al., 2014).

42 Não houve diferença estatística entre as médias de VCM, HCM e CHCM entre os três
43 grupos. Além disso, as médias dessas variáveis estavam dentro dos valores de referência
44 (Tabela 2). Portanto, conclui-se que a grande quantidade de anemia, ocorridas em (G2 e G3)
45 foram predominantemente do tipo normocítica normocrômica. Esse tipo de anemia é a mais
46 comum na desnutrição e em processos inflamatórios (RABELO et al., 2009; BALLY et al.,
47 2016).

48 Em relação ao lactato, as médias nos três grupos estavam acima da referência. No G1,
49 é possível que isto tenha acontecido (ao menos em parte) em virtude da agitação desses cães
50 nos momentos da avaliação, sendo que muitos apresentavam sinais de medo (incluindo
51 vasoconstrição de membranas mucosas) ou hiperatividade durante a consulta.

1 A análise comparativa demonstrou diferença estatística entre animais do G1 e G2 com
2 o G3, mas, não entre G1 e G2 (Tabela 2). Isto evidencia que animais com doenças críticas
3 possuem concentrações séricas ainda maiores àqueles com doenças discretas a moderada. Ou
4 seja, a hiperlactatemia é marcadora de doenças, especialmente as críticas. Tal fato é associado
5 com hipermetabolismo e hipoperfusão tecidual, que ocorrem em situações patológicas, sendo
6 comum em pacientes críticos (BOTTEON, 2012; FABRETTI et al., 2016). A hiperlactatemia
7 durante enfermidades críticas indica estresse celular, mesmo quando a quantidade de lactato
8 não se encontra correlacionada com o débito total de oxigênio (FABRETTI et al., 2016).

9 Houve ainda diferença estatística entre a concentração de albumina nos animais com
10 ED1 (G1), cuja média estava dentro do intervalo de referência, em relação aos cães com doenças
11 sistêmicas (G2 e G3), cujas médias se encontravam abaixo do normal (Tabela 2). Ou seja, a
12 hipoalbuminemia foi indicativa de doença, mas, não de sua gravidade. A associação entre
13 hipoalbuminemia e doenças foi relatada anteriormente (BOHL et al., 2015; SLEE, 2016).

14 Além disso, foi notado correlação negativa ($p < 0,01$) entre o ED e os linfócitos (G2).
15 Assim sendo, quanto mais doente estava o cão, menor era a contagem de linfócitos circulantes
16 (CLC). Em concordância, diversas publicações afirmam que o CLC é um marcador de
17 gravidade de doença (ONG et al., 2012; PARK et al., 2012; AZAB et al., 2013). Entretanto,
18 como a média de linfócitos estava dentro dos valores de referência nos três grupos, embora
19 houvesse diferença estatística entre eles, a CLC não foi considerada um preditor de prognóstico
20 sensível em cães, neste trabalho.

21 Comparando as médias da relação albumina/globulina entre os grupos, nota-se que vão
22 decaindo conforme aumenta o ED, havendo diferença estatística entre os três grupos (Tabela
23 2). Isso decorre da redução da albumina relacionada a gravidade de doenças (é uma PFA) e do
24 aumento das globulinas como uma resposta a essas enfermidades (AZAB et al., 2013;
25 PIERANTOZZI et al., 2013). Dessa forma, valores baixos dessa relação indicam doenças.

26 As médias de globulina em cães sistemicamente doentes (G2 e G3) foram, naturalmente,
27 maiores do que com ED1 (G1) (diferença estatisticamente significativa). Entretanto, todos os
28 grupos estavam com as médias dentro dos valores de referência, embora os desvios-padrões
29 evidenciassem que houve intensa variação dos resultados (incluindo valores abaixo da
30 referência) em todos os grupos (Tabela 2).

31 Há relatos na medicina indicando que valores subnormais dessa relação estão
32 relacionados a menor sobrevida. É possível que essa variável seja melhor marcadora de
33 prognóstico em doenças específicas e crônicas, quando houve tempo e estímulo para o aumento
34 significado das globulinas e redução da albumina; câncer e infecções crônicas são exemplos
35 citados na literatura médica humana e veterinária (JEFFERY et al., 2012; AZAB et al., 2013;
36 CARNEIRO, 2013; DAS, 2014). Esta relação pode não ser tão útil como marcadora de
37 prognóstico em populações genéricas, especialmente em casos de doenças agudas, o que
38 explicaria a intensa variação de resultados dessa variável nesta pesquisa (DAS, 2014).

39 Apesar da maioria dos cães clinicamente desnutridos do G1 apresentarem os menores
40 valores de colesterol, a média desse parâmetro entre os três grupos estavam dentro do intervalo
41 de referência, não havendo diferença estatística entre os grupos (Tabela 2). Portanto, o
42 colesterol não foi considerado marcador de gravidade de doença. Por outro lado, alguns autores
43 indicam a hipocolesteronemia como marcador alta mortalidade e elevado TI (ONG et al., 2012;
44 CORKINS et al., 2014). Esta e outras pesquisas não evidenciaram esses resultados (OLIVEIRA
45 et al., 2008; FABRETTI et al., 2014).

46 A PCR é sabidamente associada ao nível de inflamação da doença de base e um
47 marcador de prognóstico muito utilizado em medicina humana e veterinária. A redução da
48 albumina pelo processo inflamatória intensifica o aumento da relação PCR/albumina nesses
49 casos (GEORGE & DAWAS, 2013; POOLE et al., 2014).

50 Nesta pesquisa, os cães com doenças mais graves apresentaram os maiores valores de
51 PCR e a diferença dessa variável entre os grupos foi estatisticamente significativa (Tabela 2).
52 Mas, o fato das médias de PCR estarem normais em todos os grupos indica baixa sensibilidade

1 dessa variável como indicadora de gravidade de doença. Há trabalhos em humanos e animais
2 que referem o mesmo (SQUASSONI, 2011; HOENIGL et al., 2013; QIN et al., 2016).

3 Os valores da relação PCR/albumina foram marcadamente aumentados
4 proporcionalmente à gravidade da doença de base. Dessa forma, a PCR/albumina foi marcadora
5 de gravidade de doença superior a albumina e PCR interpretados de forma isolada. Relatos
6 similares em cardiopatas e pacientes oncológicos foram evidenciados por outros autores
7 (GEORGE & DAWAS, 2013; POOLE et al., 2014).

8 9 **Marcadores de Tempo de Internamento (TI)**

10
11 Em relação ao TI, é importante notar sua correlação negativa com a taxa de mortalidade
12 no G2 e G3 (Tabela 4 e 5). Isto é, em populações com alta taxa de mortalidade, como G3 (taxa
13 de óbito = 48,57%) o mau prognóstico coincide com baixa média de TI, sugerindo que o motivo
14 dessas internações serem curtas seja a ocorrência precoce de óbitos. De maneira inversa, em
15 grupos com baixo número de falecimentos (G1 e G2), o mau prognóstico é indicado por longo
16 TI, o que demonstra a demora na recuperação e, conseqüentemente, na alta dos pacientes.
17 Conclusões semelhantes a respeito desta correlação já foi descrita em medicina veterinária
18 (BRUNETTO, 2006; FABRETTI et al., 2014).

19 Sabendo disto, analisando o G1 e G2 (populações com baixa mortalidade) foi observado
20 correlação negativa com TF e CTLF (Tabelas 3 e 4). Logo, os animais destes grupos que foram
21 internados por mais tempo possuíam concentrações séricas dessas substâncias abaixo da
22 referência. Valores abaixo da referência de TF e CTLF como indicadores de mau prognóstico
23 e maior tempo de hospitalização também foram resultados encontrados em outras pesquisas
24 (IBRAHIM et al., 2013; ZHAO et al., 2014). Porém, em alguns trabalhos, a correlação entre
25 TF e TI não foi considerada significativa (DE LUIS et al., 2006; CALDERINI et al., 2014).

26 De maneira contrária, nos animais com doenças críticas (G3), a correlação entre TI com
27 TF e CTLF foi positiva (Tabela 5). Isso significa que valores baixos dessas variáveis foram
28 associados a menor tempo de internamento. Não foram encontrados resultados similares na
29 literatura. A análise dos dados permite inferir, como ressaltado anteriormente, que o TI tenha
30 sido reduzido pela alta taxa de mortalidade neste grupo. Conseqüentemente, os cães com
31 valores mais elevados dessas variáveis permaneceram mais tempo em internamento por terem
32 sobrevida maior. Dessa forma, é possível inferir que valores normais de TF e CTLF indicariam
33 maior chance de sobrevivência.

34 Nos animais do G1, houve correlação negativa ($p < 0,01$) entre TI com a albumina e PT
35 (Tabela 3). Similarmente, no G2, foi notada o mesmo tipo de correlação entre TI e PT (Tabela
36 4). Logo, a concentrações baixas desses parâmetros foram marcadoras de alta permanência
37 hospitalar. A hipoproteinemia como indicadora de mau prognóstico é extensamente relatada na
38 literatura médica (AGARWAL et al., 2013; NAKAJIMA et al., 2014; BOHL et al., 2015;
39 SLEE, 2016).

40 Foi também observado, em G3, que animais com anemia ou baixo número de linfócitos
41 permaneciam internados menos tempo (Tabela 5). Os resultados de pesquisas em humanos
42 demonstram o contrário (LIN, 2013; MAGALHÃES et al., 2013). Novamente, a redução do TI
43 dos animais com valores baixos dessas variáveis ocorreram por óbito precoce e não por alta
44 clínica, sendo, portanto, a anemia e baixa contagem de linfócitos interpretados como
45 marcadores de mau prognóstico.

46 Também no G3, foi notada correlação direta entre IMC e TI ($p < 0,01$) (Tabela 5). Dessa
47 forma, animais com IMC baixos tiveram TI diminuto. Em contrapartida, a maioria dos relatos
48 da associação do IMC e TI, em humanos, descritos na literatura é negativa, com IMC reduzido
49 implicando em prolongado TI (SILVA et al., 2012; HECHTA et al., 2015). Porém, a taxa de
50 mortalidade no G3 deste trabalho teve influência no TI, como discutido previamente.

51 Foi observado ainda, correlação positiva entre PCR e o TI no G1, porém, a normalidade
52 das médias em todos os grupos indica que esse parâmetro não é indicador de TI. Há artigos em

1 medicina humana e veterinária descrevendo resultados semelhantes (SQUASSONI, 2011;
2 HOENIGL et al., 2013; QIN et al., 2016).

3 Houve também correlação positiva entre a PCR/albumina e TI em G1 e G2 ($p < 0,01$)
4 (Tabelas 3 e 4), esta relação é considerada superior como marcador de TI do que a PCR utilizada
5 de maneira isolada (GEORGE & DAWAS, 2013; POOLE et al., 2014). Essas correlações não
6 foram observadas em animais com doenças críticas (G3), provavelmente porque nesses grupos
7 a taxa de mortalidade foi significativa e interferiu no TI dos animais.

8 Por fim, foi observada correlação positiva entre hiporexia e TI em G2 e negativa entre
9 anorexia e TI no G3, isto significa que os animais com apetite reduzido apresentaram
10 recuperação clínica mais lenta (G2) ou baixo TI por falecimentos precoces (G3), caracterizando
11 mau prognóstico. Existem diversas pesquisas em humanos correlacionando a má alimentação
12 com alteração do TI (AGARWAL et al., 2013).

14 **Marcadores de Mortalidade**

15
16 Em relação a mortalidade, no G1, foi também notado uma correlação negativa com o
17 EMM, sendo que o óbito ocorreu concomitantemente a perda muscular ($EMM \leq 2$). A
18 associação entre desnutrição proteica e mortalidade é bem descrita em diversos trabalhos da
19 medicina humana e veterinária (AGARWAL et al., 2013; FABRETTI, et al., 2014).

20 Adicionalmente, não houve diferença estatística entre os três grupos em relação a
21 concentração de ferro, que estavam dentro do intervalo de normalidade. Portanto, a ferremia
22 não foi marcadora tempo de internamento ou mortalidade neste trabalho. Em contrapartida, na
23 medicina humana, se considera que a hipoferremia como indicadora de mortalidade em
24 pacientes com insuficiência cardíaca (RANGEL, 2014).

25 No G3, houve correlação negativa entre mortalidade e albumina (Tabela 5). Deste modo,
26 hipoalbuminemia foi associada a maior mortalidade em cães com doenças críticas. São
27 extensas, na literatura, os relatos de correlação entre hipoproteinemia, especialmente por
28 hipoalbuminemia com maior gravidade de doenças de bases, permanência hospitalar e
29 mortalidade (COOPER et al., 2004; DE LUIS et al., 2006; GUPTA et al., 2011; NAKAJIMA
30 et al., 2014; BOHL et al., 2015; SLEE, 2016).

31 Alguns autores sugerem que isso possa estar mais associado a alta gravidade do EI do
32 que a desnutrição (COOPER et al., 2004; GUPTA et al., 2011). Além dessas correlações, há
33 pesquisas que constataram que pacientes com hipoproteinemia também estão mais susceptíveis
34 a riscos de infecções, complicações pulmonares, anemias graves e maior chance de
35 reinternações (DE LUIS et al., 2006; BOHL et al., 2015).

36 Adicionalmente, nos animais doentes (G2 e G3), existiu correlação positiva entre ureia
37 e taxa de mortalidade e, isto é, cães com concentrações séricas mais altas de ureia tiveram maior
38 tendência ao óbito (Tabela 4 e 5). Deve-se ressaltar que animais com desidratação acima de 8%
39 foram excluídos do projeto.

40 A elevação de ureia nesses pacientes pode indicar estresse metabólico, maior
41 catabolismo proteico, sangramento intestinal (com absorção das proteínas sanguíneas) e menor
42 taxa de filtração glomerular, sendo a associação de elevadas concentrações séricas com alta
43 mortalidade documentadas em diversas situações médicas (UGAJIN et al., 2012; SLENTER et
44 al., 2013).

45 Foi observado também correlação negativa entre plaquetemia e mortalidade, ou seja,
46 animais que faleciam possuíam menores quantidades de plaquetas (Tabela 12). Porém, as
47 médias de contagem de plaquetas estavam normais nos três grupos. Portanto, a plaquetemia não
48 foi considerada uma marcadora sensível de mortalidade significativa nesta pesquisa. Pesquisas
49 em humanos mostram resultados controversos, há pesquisadores que negam a sensibilidade
50 dessa correlação (LANCE, 2015; TAJARERNMUANG et al., 2016) e aqueles que ressaltam a
51 eficácia do uso da contagem de plaquetas como marcador de mortalidade em doenças críticas
52 (ZHANG et al., 2014; ZHANG, 2015).

1 Por fim, nos animais sistemicamente doentes (G2 e G3), existiu correlação direta entre
 2 ED com a taxa de mortalidade e, isto é, animais com elevados ED tiveram maior tendência ao
 3 óbito (Tabelas 3 e 4). Isto posto, o ED é um preditor de mortalidade útil em doentes (FABRETTI
 4 et al., 2014; NIEWINSKI et al., 2014; SMIECHOWICZ, 2015).

6 Conclusões

8 A medicina veterinária necessita de IP aplicáveis na rotina de clínicas e hospitais. Novas
 9 pesquisas que desenvolvam tais protocolos ou que descubram marcadores de prognóstico
 10 acessíveis são necessárias. Conclui-se, por este estudo, que são marcadores de gravidade de
 11 doença em cães: presença de desnutrição (pela ocorrência de hiporexia, anorexia, $ECC \leq 3$ e
 12 $EMM \leq 2$); baixos valores de TF e da CTLF e anemia; além de valores elevados de índice de
 13 saturação da transferrina (IST), lactato e da relação PCR/albumina.

14 Nos animais sem doenças sistêmicas ou com doenças sistêmicas discretas a moderadas,
 15 os indicadores de elevado TI foram: baixos valores de TF, CTLF, albumina PT e elevada
 16 relação PCR/Albumina e hiporexia.

17 Nos animais com doenças sistêmicas críticas, os indicadores de baixo TI (secundários a
 18 alta mortalidade) foram: ocorrência de anorexia, baixos valores de IMC, TF, CTLF, VG, HB e
 19 linfócitos.

20 Na medicina humana, as unidades de terapia intensiva contam com serviços
 21 especializados, conseqüentemente, a taxa de mortalidade, mesmo frente a doenças graves, é
 22 relativamente baixa. Nesses casos, alto TI indica mau prognóstico, já que demonstra retardo de
 23 recuperação por parte dos pacientes e baixo TI indica bom prognóstico, sugerindo ocorrências
 24 rápidas de alta. Em geral, os serviços veterinários de terapia intensiva não contam com os
 25 mesmos recursos, havendo taxas de mortalidade comparativamente maiores. Nesse contexto, a
 26 interpretação do TI pode eventualmente se inverter, com alto TI significando bom prognóstico,
 27 indicando que os pacientes estão sobrevivendo a doenças graves e baixo TI ocorrendo por óbitos
 28 precoces.

29 Os indicadores de mortalidade em cães doentes foram: alto ED, hipoalbuminemia e
 30 elevada concentração de ureia. A constatação das alterações supracitadas, especialmente
 31 quando ocorrem simultaneamente, embasa a determinação do prognóstico em cães de uma
 32 população hospitalar, de maneira objetiva, prática e acessível.

34 Referências

- 35 Agarwal, E., Ferguson, M., Banks, M., Batterham, M., Bauer, J., Capra, S., Isenring, E., 2013.
 36 Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions,
 37 and greater in-hospital mortality: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clinical nutrition*
 38 32, 737-745.
- 39 Azab, B.N., Bhatt, V.R., Vonfrolio, S., Bachir, R., Rubinshteyn, V., Alkaied, H., Habeshy, A., Patel, J.,
 40 Picon, A.I., Bloom, S.W., 2013. Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-
 41 term mortality in breast cancer patients. *American journal of surgery* 206, 764-770.
- 42 Bally, M.R., Blaser-Yildirim, P.Z., Bounoure, L., Gloy, V.L., Mueller, B., Briel, M., Schuetz P. 2016.
 43 Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: A Systematic Review and
 44 Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 176, 43-53.
- 45 Bohl, D.D., Shen, M.R., Kayupov, E., Valle, C.J.D. 2016. Hypoalbuminemia Independently Predicts
 46 Surgical Site Infection, Pneumonia, Length of Stay, and Readmission After Total Joint Arthroplasty.
 47 *Journal of Arthroplasty* 31, 15–21.
- 48 Botteon, P.T.L. 2012. Lactato na medicina veterinária – atualização conceitual. *Revista Brasileira de*
 49 *Medicina Veterinária* 34, 283-287.
- 50 Bove, R., Secor, E., Healy, B.C., Musallam, A., Vaughan, T., Glanz, B.I., Greeke, E., Weiner, H.L., Chitnis,
 51 T., Wicks, P., De Jager, P.L. 2013. Evaluation of an Online Platform for Multiple Sclerosis Research:

- 1 Patient Description, Validation of Severity Scale, and Exploration of BMI Effects on Disease Course.
2 PLOS ONE 8, 1-7.
- 3 Brunetto, M. A. 2006. Avaliação de suporte nutricional sobre a alta hospitalar em cães e gatos,
4 Faculdade de Medicina Veterinária Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,
5 Jaboticabal.
- 6 Calder, P.C. 2013. Feeding the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society* 72, 299-309.
- 7 Carneiro, L.F.R. 2013. Proteínas de fase aguda em cães com diferentes escores corporais, Escola de
8 Veterinária e Zootecnia Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- 9 Cooper, B.A., Penne, E.L., Bartlett, L.H., Pollock, C.A. 2004. Protein malnutrition and
10 hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *American Journal of Kidney*
11 *Diseases* 43, 61–66.
- 12 Corkins, M.R., Guenter, P., DiMaria-Ghalili, R.A., Jensen, G.L., Malone, A., Miller, S., Patel, V.,
13 Plogsted, S., Resnick, H.E. 2014. Malnutrition diagnoses in hospitalized patients: United States, 2010.
14 *Journal of parenteral and enteral nutrition* 38, 186-95.
- 15 Cortellini, S., Seth, M., Kellett-Gregory, L.M. 2015. Plasma lactate concentrations in septic peritonitis:
16 A retrospective study of 83 dogs (2007–2012). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25,
17 388–395.
- 18 Cueto, L.Z., Soldan R.S.P., Luisa, G.S.M. 2012. Utilidad del índice de pronóstico inflamatorio y
19 nutricional (PINI) en el diagnóstico de niños con desnutrición grave. *Gac Med Bol* 35, 7-11.
- 20 Das, U.N., 2014. Albumin to globulin ratio and/or plasma albumin in predicting long-term mortality.
21 *American journal of surgery* 208, 157-158.
- 22 De Luis, D.A., Izaola, O., Cuellar, L., Terroba, M.C., Cabezas, G., Rojo, S., Aller, R., Sagrado, M.G. 2006.
23 Nutritional Assessment: Predictive Variables at Hospital Admission Related with Length of Stay.
24 *Annals of Nutrition and Metabolism* 50, 394–398.
- 25 Fabretti, A.K., Coelho, A.F., Silva, C.N., Pincelli, V., Suhett, W.G., Pereira, P.M. 2016. Associação entre
26 lactato sanguíneo com a oxigenoterapia em cães anêmicos com indicação de transfusão sanguínea.
27 *Nosso Clínico* 19, 32-37.
- 28 Fabretti, A.K., Fonseca, I.B., Coelho, A.F., Silva, C.N., Pereira, P.M. 2015. Evaluation of clinical,
29 laboratory, and electrophoretic profiles for diagnosis of malnutrition in hospitalized dogs. *Semina:*
30 *Ciências Agrárias* 36, 217-230.
- 31 Fabretti, A.K., Fonseca, I.B., Pancieri, I.V.C., Knupp, F.C., Bordini, D.M., Pereira, P.M. 2014. Avaliação
32 clínica, laboratorial e perfil eletroforético na determinação do prognóstico de cães hospitalizados.
33 *Semina: Ciências Agrárias* 35, 3113-3126.
- 34 Fabretti, A.K., Fonseca, I.B., Pancieri, I.V.C., Knupp, F.C., Bordini, D.M., Pereira, P.M. 2014. Avaliação
35 clínica, laboratorial e perfil eletroforético na determinação do prognóstico de cães hospitalizados.
36 *Semina: Ciências Agrárias* 35, 3113-3126.
- 37 George, J., Dawas, K. 2013. Postoperative C-reactive protein measurement and length of stay in
38 oesophagogastric cancer surgery. *British Journal of Surgery* 100, 61.
- 39 Ghadiri-Anari, A., Nazemian, N., Vahedian-Ardakani, H.A., 2014. Association of body mass index with
40 hemoglobin concentration and iron parameters in Iranian population. *ISRN hematology* 2014,
41 525312.
- 42 Gupta, D., Vashi, P.G., Lammersfeld, C.A., Braun, D.P., 2011. Role of nutritional status in predicting the
43 length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature. *Annals of nutrition &*
44 *metabolism* 59, 96-106.
- 45 Hechta, C., Webera, M., Grotea, V., Daskaloub, E. Disease associated malnutrition correlates with
46 length of hospital stay in children. *Clinical Nutrition* 34, 53–59.
- 47 Hoenigl, M., Raggam, R.B., Wagner, J., Valentin, T., Leitner, E., Seeber, K., Zollner-Schwetz, I., Krammer,
48 W., Pruller, F., Grisold, A.J., Krause, R., 2013. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen
49 activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory
50 response syndrome. *Clinical biochemistry* 46, 225-229.
- 51 Ibrahim, M.S., Alazzawi, S., Nizam, I., Haddad, F.S. 2013. An evidence-based review of enhanced
52 recovery interventions in knee replacement surgery. *Annals of The Royal College of Surgeons of*
53 *England* 95, 386–389.

- 1 Islam, S., Talukder, R., Sakib, A.M., Mokhlesuzzaman, A.K.M. 2011. Study of relation between Body
2 Mass Index (BMI) and Angiographically severity of Coronary Artery Disease. *KYAMC Journal* 1, 4-8.
- 3 Jeffery, U., Deitz, K., Hostetter, S., 2012. Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline
4 infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *Journal of feline medicine and
5 surgery* 14, 903-905.
- 6 Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L., 2008. *Clinical biochemistry of domestic animals*, 6 ed. Elsevier,
7 Nova York.
- 8 King, L.G., Wohl, J.S., Manning, A.M., Hackner, S.G., Raffe, M.R., Maislin, G. 2001. Evaluation of the
9 survival prediction index as a model of risk stratification for clinical research in dogs admitted to
10 intensive care units at four locations. *American Journal of Veterinary Research* 62, 948-954.
- 11 Laflamme, D.P., 1997. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine
12 Practice* 22, 10-15.
- 13 Lance, M.D., 2015. Mean platelet volume needs standardisation. Comment on Asher et al. *Thromb
14 Haemost* 2014; 112: 137-141. *Thrombosis and haemostasis* 113, 908.
- 15 Lin, R.J., Evans, A.T., Chused, A.E., Unterbrink, M.E. 2013. Anemia in General Medical Inpatients
16 Prolongs Length of Stay and Increases 30-Day Unplanned Readmission Rate. *Southern Medical
17 Journal* 106, 316-320.
- 18 Magalhães, E.A., Martins, M.A.L.P., Rodrigues, C.C., Moreira, A.S.B. 2013. Associação entre tempo de
19 internação e evolução do estado nutricional de crianças internadas em um hospital universitário.
20 *Demetra* 8, 103-114.
- 21 Mainous, A.G., 3rd, Diaz, V.A., Knoll, M.E., Hulihan, M.M., Grant, A.M., Wright, R.U., 2013. Transferrin
22 saturation and hospital length of stay and mortality in Medicare beneficiaries. *Journal of the American
23 Geriatrics Society* 61, 132-136.
- 24 Michel, K.E.A., Anderson, W., Cupp, C., Laflamme, C., 2009. Validation of a subjective muscle mass
25 scoring system for cats. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 93, 806.
- 26 Muir, W.W., 2007. Considerations for General Anesthesia, in: Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grim, K.A.
27 (Ed.), *Lumb & Jones's Veterinary anesthesia and Analgesia*, 4 ed. Blackwell Publishing, Iowa, p. 17.
- 28 Muller, J.E., Pinheiro, M.S., Mendonça, D.C. , 2008. Adaptação do índice de massa corporal humano
29 para cães. *Ciência Rural* 38, 1038-1043.
- 30 Nakajima M., Ohno, K., Goto-Koshino, Y., Fujino, Y., Tsujimoto, H. 2014. Plasma Transferrin
31 Concentration as a Nutritional Marker in Malnourished Dogs with Nutritional Treatment. *The Journal
32 of Veterinary Medical Science* 76, 539-543.
- 33 Nakajima, M., Ohno, K., Takeuchi, Y., Takeuchi, A., Nakashima, K., Fujino, Y., Tsujimoto, H. 2012.
34 Usefulness of plasma transferrin levels as dynamic assessment of protein nutrition in dog. *Journal of
35 Pet Animal Nutrition* 15, 65-71.
- 36 Namendys-Silva, S.A., Silva-Medina, M.A., Vásquez-Barahona, G.M., Baltazar-Torres, J.A., Rivero-
37 Sigarrosa, E., Fonseca-Lazcano, J.A., Domínguez-Cherit, G., 2013. Application of a modified sequential
38 organ failure assessment score to critically ill patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological
39 Research* 46, 186-193.
- 40 Niewinski, G., Starczewska, M., Kanski, A., 2014. Prognostic scoring systems for mortality in intensive
41 care units--the APACHE model. *Anaesthesiology intensive therapy* 46, 46-49.
- 42 Oliveira, L.M.L, Rocha, A.P.C., Silva, J.M.A. 2008. Avaliação nutricional em pacientes hospitalizados:
43 uma responsabilidade interdisciplinar. *Revista Eletrônica Saber Científico* 1, 1-10.
- 44 Ong, C., Han, W.M., Wong, J.J., Lee, J.H. 2014. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically
45 ill children: A critical appraisal of the literature. *Clinical Nutrition* 33, 191-197.
- 46 Park, K., Shin, H.S., Jung, Y.S., Rim, H. 2012. The Association of Geriatric Nutritional Risk Index and
47 Total Lymphocytes Count with Mortality in Korean Hemodialysis Patients. *Kidney Research and
48 Clinical Practice* 31, 65.
- 49 Pierantozzi, M., Roura, X., Paltrinieri, S., Poggi, M., Zatelli, A. 2013. Variation of Proteinuria in Dogs
50 with Leishmaniasis Treated with Meglumine Antimoniate and Allopurinol: A Retrospective Study.
51 *Journal of the American Animal Hospital Association* 49, 231-236.
- 52 Pires, L.S.A., Dittrich, R.L., Souza, A.C., Bertol, M.A.F., Patricio, L.F.L. , 2011. Parâmetros utilizados na
53 avaliação do metabolismo do ferro em cães. *Ciência Rural* 41, 272-277.

- 1 Poole, L., Kidd, T., Leigh, E., Ronaldson, A., Jahangiri, M., Steptoe, A. 2014. Depression, C-reactive
2 protein and length of post-operative hospital stay in coronary artery bypass graft surgery patients.
3 *Brain, Behavior, and Immunity* 37, 115–121.
- 4 Qin, G., Tu, J., Liu, L., Luo, L., Wu, J., Tao, L., Zhang, C., Geng, X., Chen, X., Ai, X., Shen, B., Pan, W., 2016.
5 Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease
6 Activity. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*
7 22, 4393-4400.
- 8 Rabelo, R.C., Arnold, C.F., Alsua, S.C. 2009. RICO Score - Classificação rápida de sobrevida em
9 cuidados intensivos. Variáveis inter-relacionadas em cães. *Revista Clínica Veterinária* 14, 28-38.
- 10 Rangel, I., Gonçalves, A., de Sousa, C., Leite S., Campelo M., Martins, E., Amorim S., Moura B., Silva
11 Cardoso J., Maciel, M.J., 2014. Iron Deficiency Status Irrespective of Anemia: A Predictor of
12 Unfavorable Outcome in Chronic Heart Failure Patients. *Cardiology* 128, 320–326.
- 13 Saker, K.E. 2006. Nutrition and immune function. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal*
14 *Practice* 36, 1199–1224.
- 15 Sales da Silva, L.M., Martins, L.F., Santos, M.C.F.C., Oliveira, R.M., 2014. Índices prognósticos na prática
16 clínica de enfermagem em terapia intensiva: revisão integrativa. *Revista Eletrônica de Enfermagem* 16,
17 179-190.
- 18 Silva, V.H.G., Santos, S.O., Silva, N.O., Ribeiro, F.D., Josua, L.L., Moreira, A.S.B. 2012. Nutritional
19 assessment associated with length of inpatients' hospital stay. *Nutricion Hospitalaria* 27,542-547.
- 20 Slee, A. 2016. The relationship between malnutrition risk and clinical outcomes in a cohort of frail
21 older hospital patients. *Clinical Nutrition* 15, 57–62.
- 22 Slenter, R.H., Sprooten, R.T., Kotz, D., Wesseling, G., Wouters, E.F., Rohde, G.G. 2013. Predictors of 1-
23 Year Mortality at Hospital Admission for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary
24 Disease. *Respiration* 85, 15–26.
- 25 Smiechowicz, J., 2015. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units -- the APACHE
26 model. *Anaesthesiology intensive therapy* 47, 87-88.
- 27 Squassoni, G. F. Concentração sérica de proteína C-reativa em cadelas hípidas, gestantes ou com
28 piometra. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v. 9, n. 17, p. 1-9, 2011.
- 29 Tajarernmuang, P., Phrommintikul, A., Limsukon, A., Pothirat, C., Chittawatannarat, K., 2016. The Role
30 of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and
31 Meta-Analysis. *Critical care research and practice* 2016, 4370834.
- 32 Ugajin, M., Yamaki, K., Iwamura, N., Yagi, T., Asano, T. 2012. Blood urea nitrogen to serum albumin
33 ratio independently predicts mortality and severity of community-acquired pneumonia. *International*
34 *Journal of General Medicine* 5, 583–589.
- 35 Veena, A.; Amit D.; Sonagra, B.; Rekha, M.B.; Jayaprakash M.D.S. 2013. Study of serum iron, TIBC,
36 transferrin saturation and ferritin in iron deficiency anemia in tertiary care hospital. *Research Article*
37 *Biological Sciences*, 3(1): 14-23.
- 38 Zhang, Z., 2015. Platelet indices in the prognostication of critically ill patients: another piece of the
39 puzzle. *Journal of critical care* 30, 434-435.
- 40 Zhang, Z., Xu, X., Ni, H., Deng, H., 2014. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in
41 intensive care unit patients. *Journal of critical care* 29, 885 e881-886.
- 42 Zhao, G., Cão, S., Zhang, K., Xin, Y., Han, J., Dong, Q., Cui, J. 2014. Effect of early enteral nutrition on
43 immune response and clinical outcomes after esophageal cancer surgery. *Chinese Journal of*
44 *Gastrointestinal Surgery* 17, 356-360.

CAPÍTULO 6 – ARTIGO C

6 ARTIGO C

(Organizado de acordo com as normas da revista “*Pesquisa Veterinária Brasileira*”)

Determinação do intervalo de referência da relação PCR/albumina e eficiência desta, da PCR e da albumina como marcadoras de prognóstico em cães

Andrei K. Fabretti^{1,2}, Raquel C. S. Siqueira², Higo F. Amaral³, Patrícia M. Pereira²

ABSTRACT.- Fabretti, A.K., Siqueira, R.C.S., Pereira, P.M. 2017. **[Determination of the reference interval of the CRP/albumin ratio and the efficiency of this, CRP and albumin as prognostic markers in dogs].**

Determinação do intervalo de referência da relação PCR/albumina em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(00)00-00. Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rod. Celso Garcia Cid, Km 380, Londrina, PR 86057-970, Brasil. E-mail: fabretti@uel.br.

Prognosis is an advance medical judgment, based on the clinical and diagnostic information of a patient, on their evolution and chances of recovery. To be as precise as possible, it is necessary to analyze variables, which allow us to predict the severity of the underlying disease, time to recovery and chance of death. This information is used to determine the prognosis. Among the most commonly used prognostic markers in veterinary medicine are C-reactive protein (CRP) and serum albumin. The concomitant use of both in the CRP/albumin ratio (CAR) has recently been widely used in human medicine. Despite this, there are still no studies with this in dogs. Thus, the present work creates a reference interval for CAR in the canine species and analyzes the potential of CRP, albumin and the relationship between both as indicators of disease severity, length of hospital stay (LoS) and mortality in this species. For this purpose, 190 dogs from the routine of a veterinary teaching hospital of southern Brazil were studied. The reference range stipulated for CAR in dogs was 0.36-0.58, as determined by the confidence interval of mean resamplings (in percentiles). The frequencies, means and standard deviations of the variables, correlation analysis and comparative analysis (Kruskal-Wallis in $\alpha = 5\%$) were calculated. Elevation (above reference) of CAR was observed, proportional to the severity of the underlying disease, and CRP means were normal. In addition, hypoalbuminemia was indicative of systemic disease, but not of severity. Thus, CAR was better indicative of disease severity than PCR and albumin, analyzed separately. In relation to LoS, there was a positive correlation with CAR ($p < 0.01$) in patients, and the same was not observed with CRP and albumin. In relation to mortality, hypoalbuminemia was the only marker valid in animals with critical illness ($p = 0.04$). We conclude, therefore, that CAR is a better marker of disease severity and LoS in dogs than the CRP and albumin analyzed separately.

INDEX TERMS: Mortality, length of stay, disease severity.

RESUMO.- Prognóstico é um julgamento médico antecipado, balizado pelas informações clínicas e diagnósticas de um paciente, sobre sua evolução e chances de recuperação. Para que seja o mais preciso possível, se faz necessário a análise de variáveis, que nos permitem prever a gravidade da doença de base, tempo para a recuperação e chance de óbito. Essas informações são utilizadas para determinar o prognóstico. Entre os marcadores de prognósticos mais utilizados na rotina clínica, em medicina veterinária, estão a proteína C reativa (PCR) e a albumina sérica. O uso concomitante de ambas, na relação PCR/albumina (R:PCR/ALB) tem sido, recentemente, muito utilizada na medicina humana. Apesar disso, não há ainda estudos com esta em cães. Dessa forma, o presente trabalho cria um intervalo de referência para a R:PCR/ALB na espécie canina e analisa o potencial da PCR, albumina e da relação entre ambas como indicadores de gravidade de doença, tempo de internamento (TI) e mortalidade nesta espécie. Foram estudados, para tal, 190 cães da rotina de um hospital veterinário escola do sul do Brasil. O intervalo de referência estipulado para a R:PCR/ALB em cães foi de 0,36-0,60, determinado pelo intervalo de confiança da média das reamostragens (em percentis). Foram calculadas as frequências, médias e desvios-padrões das variáveis, análises de correlação e análises comparativas (Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$). Notou-se elevação (acima da referência) da R:PCR/ALB proporcional à gravidade da doença de base, sendo normais as médias da PCR. Adicionalmente, a hipoalbuminemia foi indicadora de doença sistêmica, mas, não de gravidade. Dessa forma, a R:PCR/ALB foi melhor indicadora de gravidade de doença do que a PCR e albumina, analisadas separadamente. Em relação ao TI, houve correlação positiva com a R:PCR/ALB ($p < 0,01$) em doentes, não sendo observado o mesmo com a PCR e albumina. Em relação à mortalidade, a hipoalbuminemia foi a única marcadora válida em animais com doenças críticas ($p = 0,04$). Conclui-se, portanto, que a R:PCR/ALB é melhor marcadora de gravidade de doença e TI em cães do que a PCR e albumina analisadas separadamente.

1 **TERMOS DE INDEXAÇÃO:** Mortalidade, tempo de internamento, gravidade de doença.

2 3 **INTRODUÇÃO**

4 O forte vínculo de afeto entre humanos e animais de companhia, aliado ao fácil acesso a informações
5 (especialmente por via *online*) tem gerado um alto nível de cobrança dos tutores aos médicos veterinários,
6 em relação ao curso clínico de seus animais doentes. Um cenário similar ocorre na medicina humana
7 (Rabelo et al., 2009, Fabretti et al., 2014).

8 Desta forma, determinar corretamente o prognóstico de um paciente é uma ação médica cada vez mais
9 valorizada. Define-se prognóstico como um julgamento antecipado, baseado nas informações clínicas e
10 diagnósticas de um paciente, sobre sua evolução e chances de recuperação (Niewinski et al., 2014; Silva et
11 al., 2014). Essa predição é útil de várias formas: respalda o tipo de tratamento indicado (domiciliar ou
12 hospitalar, incluindo terapia intensiva), baliza as decisões sobre protocolos de monitoração, permite
13 estimar tempo de internação (quando for o caso), custos médicos e chances de sobrevivência, além de
14 embasar as indicações sobre eutanásia (Rabelo et al., 2009; Davis et al., 2012; Fabretti et al., 2014).

15 Como é uma ferramenta que direciona a conduta clínica do paciente e serve de argumento para que o
16 médico consiga autorização para procedimentos onerosos, uma estimativa errônea pode ter consequências
17 desastrosas, como escolha errada de protocolos médicos, resultando em piores desfechos clínicos
18 (eventualmente óbito), além da possibilidade de gastos desnecessários. Em decorrência disto, é possível
19 ocorrer conflitos entre os médicos e sua clientela (Rabelo et al., 2009; Fabretti et al., 2014).

20 Para que o prognóstico seja o mais preciso possível, se faz necessário o emprego dos marcadores eficazes,
21 que permitam prever a gravidade de doença de base, tempo para a recuperação clínica e chance de óbito
22 para cada caso. Entre os mais utilizados pela medicina, tanto humana quanto veterinária, estão as dosagens
23 séricas de proteína-C-reativa (PCR) e albumina (Eckersall & Schmidt, 2014; Fabretti et al., 2014; Rubio &
24 Schmidt, 2014).

25 A PCR é a principal proteína de fase aguda (PFA) positiva em cães e uma excelente moduladora e marcadora
26 da inflamação inicial, sendo a magnitude de sua elevação proporcional ao nível inflamatório (Davis et al.,
27 2012; Eckersall & Schmidt, 2014; Rubio & Schmidt, 2014). Em cães e humanos, sua concentração sérica
28 aumenta entre quatro a seis horas do início da lesão, sendo o seu pico alcançado em 24-48 horas (Davis et
29 al., 2012; Carneiro, 2013; Rubio & Schmidt, 2014; Reimanna et al., 2016).

30 Em cães, nesse momento, pode alcançar concentrações séricas superiores a 100 a 1.000 vezes o intervalo
31 de referência, sendo que a normalização ocorre cerca de um a dois dias após o término do estímulo
32 inflamatório (Carneiro, 2013; Tizard, 2014; Venco, et al., 2014; Barroso, 2016). Cães saudáveis possuem
33 menos de 5 mg/L desta proteína no plasma (Rubio & Schmidt, 2014; Reimanna et al., 2016).

34 Como marcadora de prognóstico, é especialmente útil, pois seu aumento precede qualquer alteração
35 leucocitária, permitindo reconhecer distúrbios subclínicos (Anziliero et al., 2013; Viitanen et al., 2014).
36 Elevações de sua concentração sérica indicam maior mortalidade, sendo os valores normais associados com
37 recuperação clínica (Michelsen et al., 2012; Venco, et al., 2014).

38 Por sua vez, a albumina é a proteína plasmática mais abundante, sendo sua principal função transportar
39 nutrientes, hormônios, metabólicos e pigmentos no sangue e tecidos (Thrall et al., 2015; Barroso, 2016). É
40 uma PFA negativa, ou seja, seu nível sérico decai em processos inflamatórios. É considerada marcadora
41 sensível de morbidade, mortalidade e tempo de hospitalização, sendo que, quanto mais grave é a doença,
42 menor é a concentração de albumina e pior é o prognóstico (Ong et al., 2012; Fabretti, 2013; Fabretti et al.,
43 2014; Corkins et al., 2014).

44 Uma forma de aumentar a acurácia da estipulação prognóstica é utilizar ambas as variáveis conjuntamente,
45 na relação PCR/albumina (R:PCR/ALB). Esta relação tem sido muito utilizada na medicina humana
46 recentemente, com um grande número de pesquisas sendo publicadas desde 2013. É considerada um
47 marcador precoce, independente e confiável de prognóstico (muito relacionada a mortalidade),
48 especialmente em casos de neoplasias ou sepse (Ranzani et al., 2013; Kim et al., 2015; Kinoshita et al., 2015;
49 Wei et al., 2015; Xu et al., 2015; Park et al., 2016; Tao et al., 2016; Zhang et al., 2016; Guo et al., 2017; Li et
50 al., 2017).

51 Há autores que referem que a R:PCR/ALB é melhor marcadora de prognóstico do que diversos outros
52 indicadores de inflamação, tais como relação linfócitos/neutrófilos, razão linfócitos/plaquetas, ou do uso
53 da PCR e da albumina separadamente (Ranzani et al., 2013; Liu et al., 2015; Wu et al., 2016). Uma vantagem
54 é que emprego é simples e tem uma alta precisão com um custo reduzido, em comparação com outros
55 índices prognósticos (Kinoshita et al., 2015; Park et al., 2016).

56 Embora isto seja empregado na medicina humana, não há, de conhecimento dos autores, estudos com essa
57 relação em medicina veterinária de animais de companhia. Dessa forma, o presente trabalho cria um
58 intervalo de referência para a R:PCR/ALB em cães e analisa o potencial da PCR, albumina e da relação entre
59 ambas como marcadoras de prognóstico em cães, estudando suas correlações com a gravidade de doença,
60 tempo de internamento (TI) e mortalidade nesta espécie. Pretende-se, portanto, inovar na avaliação
61 prognóstica de cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Cento e noventa cães atendidos em um hospital veterinário escola do sul do Brasil, no período de junho de 2013 a novembro de 2016, foram incluídos aleatoriamente nessa pesquisa, sem distinção de gênero, idade ou raça. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética da instituição, sob o registro 1679 de 2013.

Os critérios de exclusão foram: animais cujos guardiões não concordaram com a realização do estudo; animais com desidratação clínica superior a 8%; recebimento de transfusão sanguínea em até 21 dias antes da avaliação pelo projeto; cães agressivos, dispneicos ou com menos de 2,0 kg de peso corporal; cães com nefropatias e proteinúria ou hepatopatas com cirrose hepática. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética no Uso de Animais Animal – UEL, sob o registro 1679 de 2013.

Foram registrados os seguintes dados dos pacientes: raça, idade, gênero, período de internação (em dias), motivo da internação e/ou doença e se o desfecho da hospitalização ocorreu por alta ou por óbito. O peso foi mensurado na balança eletrônica.

As internações ocorreram por decisão única do médico veterinário responsável pelo caso, sem nenhum vínculo com a pesquisa. Nesses casos, o dia da admissão no internamento foi contabilizado, mas, o dia da alta ou óbito não.

A gravidade da doença de base foi classificada de acordo com Escore de Doença (ED) de Muir (2007), e foi parâmetro para a distribuição dos cães em três grupos. O primeiro foi o Grupo Controle (GC), constituído de 40 cães hígidos e assintomáticos. O segundo foi composto de 80 cães classificados nos ED 2 ou 3, sendo denominado Grupo Doenças Moderadas (GDM). Estes eram pacientes com doenças sistêmicas não incapacitantes, que conseguiam deambular, pelo menos a curtas distâncias. O terceiro foi denominado Grupo Doenças Graves (GDG), constituído de 70 animais classificados nos ED 4 e 5, ou seja, com doenças sistêmicas incapacitantes e críticas. Estes cães permaneciam em decúbito obrigatório.

As análises da PCR e albumina séricas foram realizadas em laboratórios da mesma instituição. A albumina foi mensurada pelo método de verde de bromocresol, analisado pelo aparelho semiautomático BIO – 2000, da empresa *Bioplus*[®] (Bioplus[®] Produtos para Laboratórios Ltda, Baurueri – SP), utilizando testes colorimétricos com kits da marca Analisa[®] (Gold Analisa Diagnóstica Ltda, Belo Horizonte - MG).

Adicionalmente, a PCR foi analisada pela técnica de imunoenensaio turbidimétrico ultrasensível, no aparelho automatizado *Siemens Dimensions*[®], modelo RXL, com kits de testes da mesma empresa (Siemens AG, São Paulo – SP). As equipes laboratoriais não tiveram acesso a outros dados dos pacientes estudados, estando cegos para o prognóstico destes.

Segundo Friedrichs e colaboradores (2012), para a determinação do intervalo de referência de variáveis clínicas laboratoriais em medicina veterinária, é indicada uma amostragem entre 40 a 120. Esta pesquisa dispôs de 40 amostras (GC) para a determinação do intervalo de referência da R:PCR/ALB, portanto, os dados são significativos. Para tal, foi calculado o intervalo de confiança ($\alpha=95\%$) da média das reamostragens, baseado em percentis, utilizando o *software BioEstat v. 5.0*[®] e a técnica descrita por Ayres e colaboradores (2007).

Em todos os grupos, foi testada a correlação entre as variáveis PCR, albumina e R:PCR/ALB com as medidas prognósticas: tempo de internamento (TI) e mortalidade. A análise comparativa dessas variáveis entre os grupos permitiu investigar se estavam correlacionadas à gravidade das doenças de base.

Foram investigadas também as médias e desvios padrões das variáveis para o GC, GDM e GDS. Em seguida, foi analisada a correlação de Pearson entre as variáveis dentro de cada grupo. Por último, para comparação entre os grupos (que não apresentavam o mesmo número de animais), optou-se pelo teste não-paramétrico Kruskal-Wallis em $\alpha = 5\%$ (significativo) e $\alpha = 1\%$ (altamente significativo). Para tais análises utilizou-se o *software estatístico Action Stat Pro*[®] (Estatcamp - Consultoria Estatística e Qualidade - São Carlos – SP).

Resultados

Foram avaliados 190 cães neste estudo. Dos 40 animais do GC, 22/40 (55,0%) eram machos e 18/40 (45,0%) fêmeas, 13/40 (32,5%) eram sem raça definida (SRD) e 27/40 (67,5%) de raças variadas. A idade dos cães variou de 5 meses a 10 anos, com média e desvio padrão (s) de 44 ± 32 meses. O peso dos animais variou de 2,3 a 60 kg, com média (\pm desvio padrão) de $15,84 \pm 12,49$ kg. Deste grupo, 25/40 (62,5%) compareceram ao HV para exames de *check up*, 14/40 (35,0%) para castração eletiva e 1/40 (2,5%) para doação de sangue. A avaliação dos animais e coleta de sangue foram realizadas antes das cirurgias.

O GDM foi constituído de 80 animais. Destes, 35/80 (43,75%) eram machos e 45/80 (56,25%) fêmeas, 36/80 (45,00%) eram SRD e 44/80 (55,00%) de raças variadas. A idade dos cães variou de 2 meses a 16 anos, com média de $57,46 \pm 55,50$ meses. O peso dos animais variou de 2,6 a 54,6 kg, com média de $13,37 \pm 11,59$ kg. Em relação aos motivos de atendimento, 27/80 (33,75%) foram atendidos devido a gastroenterite, 6/80 (7,5%) por piometra, 3/80 (3,75%) por causa de pancreatite e o restante 44/80 (55,00%) devido a presença de diversas outras doenças sistêmicas não incapacitantes.

Setenta animais foram alocados no GDS. Destes, 42/70 (60,00%) eram machos e 28/70 (40,00%) fêmeas, 42/70 (60,00%) eram SRD e 38/70 (60,00%) de raças distintas. A idade dos cães variou de 2 meses a 20

anos, com média de $92 \pm 64,63$. O peso dos animais variou de 2,0 a 35,0 kg, com média de $12,0 \pm 9$ kg. Esses animais foram levados ao HV devido a: neoplasias 12/70 (17,14%); cardiopatias 9/70 (12,85%), erliquiose 8/70 (11,43%) e 41/70 (58,58%) devido a outras doenças sistêmicas críticas.

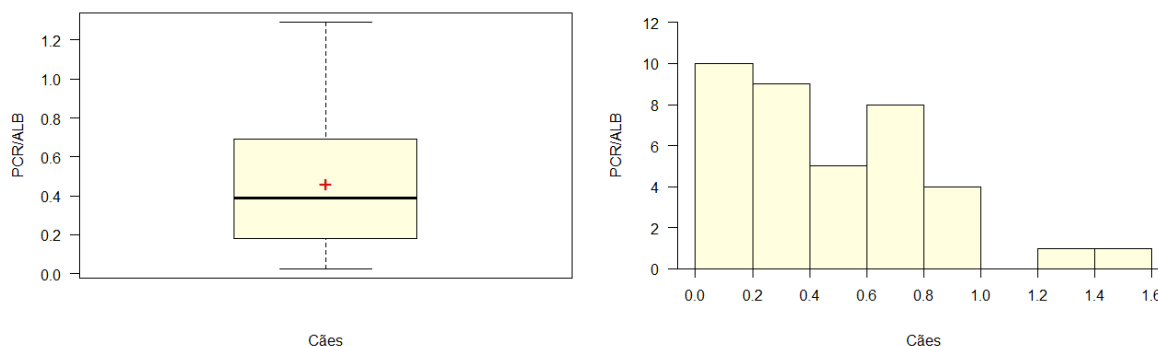
A descrição do GC em relação a variável relação PCR, albumina e R:PCR/ALB se encontra na tabela 1.

Tabela 1. Análise descritiva do grupo controle, de 40 cães hígidos, em relação as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina. Londrina, 2017.

Dados\Variável	PCR ($\mu\text{g/mL}$)	Albumina (g/dL)	Relação PCR/Albumina
Mínimo	0,10	2,40	0,02
1º Quartil	0,70	2,90	0,19
Média	1,64	3,30	0,48
Mediana	1,40	3,34	0,41
3º Quartil	2,30	3,60	0,71
Máximo	5,20	5,10	1,57
Desvio Padrão	1,26	1,27	0,08
Coeficiente de Variação	0,73	0,33	0,97
Amostra		40	

O intervalo de referência calculado para a R:PCR/ALB (utilizando o GC de 40 cães) foi de 0,36 a 0,60, com média de 0,48 ($\alpha = 5\%$) (Figura 1).

Figura 1. Gráfico de caixa e Histograma da relação PCR/albumina no grupo controle, de 40 cães hígidos. Londrina, 2017.



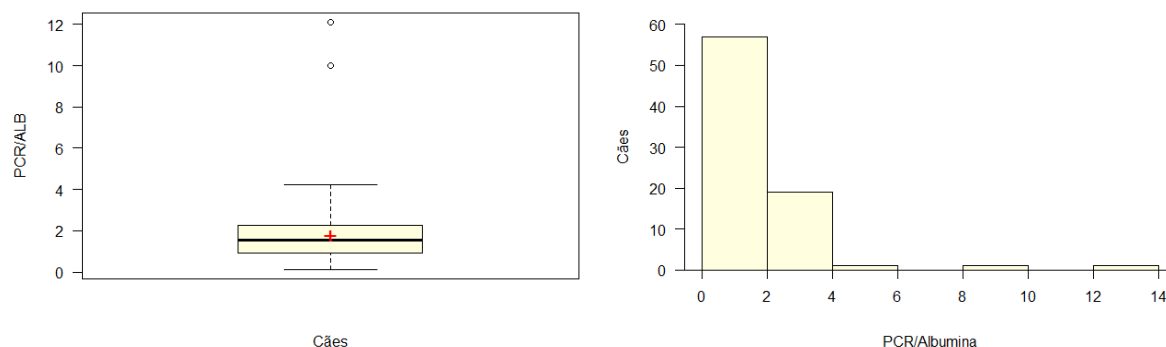
Legenda: + (média).

As análises descritivas das variáveis PCR, albumina e R:PCR/ALB para os animais doentes (GDM e GDS) estão nas tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2. Análise descritiva do grupo de cães com doenças sistêmicas moderadas (GDM) em relação as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina. Londrina, 2017.

Dados\Variável	PCR ($\mu\text{g/mL}$)	Albumina (g/dL)	Relação PCR/Albumina
Mínimo	0,40	0,30	0,12
1º Quartil	3,00	1,90	0,93
Média	3,61	2,54	1,81
Mediana	3,60	2,60	1,54
3º Quartil	4,10	3,20	2,33
Máximo	13,30	5,10	12,0
Desvio Padrão	1,73	0,90	1,72
Coeficiente de Variação	0,48	0,35	0,95
Amostra		80	

1 **Figura 2. Gráfico de caixa e Histograma da relação PCR/albumina no grupo de 80 cães com doenças**
 2 **moderadas. Londrina, 2017.**



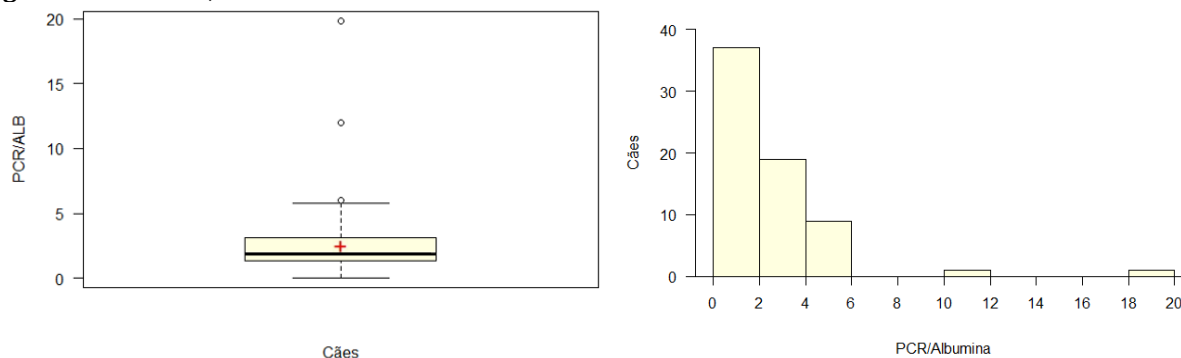
3
 4 **Legenda: + (média).**

5
 6 **Tabela 3. Análise descritiva do grupo de cães com doenças sistêmicas graves (GDG) em relação as**
 7 **variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina. Londrina, 2017.**

Dados\Variável	PCR ($\mu\text{g/mL}$)	Albumina (g/dL)	Relação PCR/Albumina
Mínimo	0,10	0,57	0,03
1º Quartil	3,10	1,58	1,31
Média	4,97	2,29	2,62
Mediana	3,90	2,20	1,88
3º Quartil	4,80	3,00	3,14
Máximo	59,40	6,30	19,80
Desvio Padrão	7,01	1,03	2,80
Coeficiente de Variação	1,41	0,45	1,07
Amostra		70	

8 **Fonte:** Elaboração do autor.

9
 10 **Figura 3. Gráfico de caixa e Histograma da relação PCR/albumina no grupo de 70 cães com doenças**
 11 **graves. Londrina, 2017.**



12
 13 **Legenda: + (média).**

14
 15 A análise comparativa das médias (e desvio padrão) das variáveis entre grupos, estão listadas na tabela 4 e
 16 permitiram avaliar suas correlações com a gravidade das doenças de base.

17
 18 **Tabela 4. Análise comparativa das frequências de óbito e das médias (com desvio padrão) das**
 19 **variáveis tempo de internamento, albumina, proteína C reativa (PCR) e relação PCR/albumina entre**
 20 **o grupo controle com os grupos de cães doentes. Londrina, 2017.**

Variável	Frequência ou Médias \pm Desvio Padrão (s)		
	Grupo Controle (n=40)	Grupo Doenças Moderadas (n=80)	Grupo Doenças Graves (n=70)
Óbito	0 (0%)a	6 (7,5%)b	34 (48,57%)c
TI (dias)	0,34 \pm 1,04a	3,18 \pm 2,91b	6,50 \pm 6,92c
PCR ($\mu\text{g/dL}$)	1,64 \pm 1,26a	3,61 \pm 1,73b	4,97 \pm 7,01c
Albumina (g/dL)	3,81 \pm 1,27a	2,54 \pm 0,90b	2,20 \pm 1,03b
PCR/albu	0,48 \pm 0,08a	1,81 \pm 1,72b	2,62 \pm 2,80c

Legenda: Letras iguais indicam que as variáveis comparadas não diferem estatisticamente, enquanto letras distintas indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-Wallis a 5%.

TI = tempo de internamento, PCR = proteína C reativa, PCR/albu = relação proteína C reativa/albumina.

Valores de Referência: albumina = 2,6 a 3,3 g/dL (Kaneko, 2008); PCR = <5,0-8,70 µg/mL (Kuribayashi et al., 2003; Tvarijonavičiute et al., 2010; Anziliero et al., 2013).

As correlações entre as variáveis estudadas com TI e mortalidade, para os animais doentes (GDM e GDS), estão descritas na tabela 5.

Tabela 5. Análise de correlações entre as variáveis proteína C reativa (PCR), albumina e relação PCR/albumina com o tempo de internamento (TI) e taxa de mortalidade (óbito) nos grupos de cães doentes. Londrina, 2017.

Correlação	Grupo Doenças Moderadas		Grupo Doenças Graves	
	valor-p	ρ de Pearson	valor-p	ρ de Pearson
PCR e TI	0,08	0,19	0,73	-0,04
PCR e Óbito	0,89	0,01	0,21	0,15
Albumina e TI	0,12	-0,17	0,26	-0,13
Albumina e Óbito	0,42	-0,09	0,04*	-0,24
PCR/albumina e TI	<0,01*	0,35	0,86	0,02
PCR/albumina e Óbito	0,73	0,03	0,71	-0,01

Fonte: Elaboração do autor.

Legenda: * correlações significativas. PCR = proteína C reativa e TI = tempo de internamento.

DISCUSSÃO

As principais contribuições desse estudo foram o valor de referência da relação PCR/albumina em cães (0,36 a 0,60) e a comprovação de sua validade como marcadora prognóstica nesta espécie, especialmente como indicadora de gravidade de doença e tempo de internamento. Segue a descrição e discussão das correlações encontradas.

Gravidade de doença de base

Nesta pesquisa, os cães tiveram um aumento progressivo dos valores da R:PCR/ALB conforme aumentava a gravidade da doença de base (Tabela 4), estando as médias no GDM (1,81) e GDS (2,62) muito acima do intervalo de referência sugerido neste trabalho (0,36-0,60). De fato, em comparação ao limite superior de referência, a média de GDM esteve aumentada mais de três vezes e, no GDS, esse aumento foi maior que 4,3 vezes. Como era esperado, a diferença das médias entre grupos foi estatisticamente significativa, comprovando que a R:PCR/ALB é um bom marcador de severidade de doença. Há diversas pesquisas em medicina humana que corroboram com esta afirmação, demonstrando uma elevação proporcional da R:PCR/ALB em doenças graves (Kinoshita et al., 2015; Wei et al., 2015; He et al., 2016; Tao et al., 2016; Toiyama et al., 2016; Wong et al., 2016; Wu et al., 2016; Guo et al., 2017; Li et al., 2017; Zhang et al., 2017). Embora os valores de PCR tenham aumentado proporcionalmente associados a gravidade de doença de base, em todos os grupos as médias estiveram dentro do intervalo de normalidade (Tabela 4). Ou seja, neste trabalho, a PCR não foi um indicador sensível de severidade de doença. Há poucos trabalhos com resultados similares em medicina humana e veterinária (Squassoni, 2011; Kaya et al., 2012; Qin et al., 2016).

Sabe-se que a PCR se eleva com mais intensidade frente a situações de inflamação, neoplasias e doenças autoimunes (Anziliero et al., 2013; Liu et al., 2015). Em cães, a meia vida de apenas seis horas faz com que a concentração sérica se normalize rapidamente, entre um a dois dias após o término da lesão (Davis, et al., 2012; Michelsen et al., 2012). Ou seja, como se trata de uma proteína de fase aguda com meia vida curta, estudada neste trabalho em grupos com doenças heterogêneas, contendo também distúrbios crônicos ou não inflamatórios, é compreensível suas médias normais.

Em relação à albumina, os grupos de animais doentes apresentaram valores subnormais, com diferença estatística em relação ao GC, cuja média estava dentro da referência (Tabela 4). Não houve diferença estatística entre os valores do GDM e GDS. Ou seja, a hipoalbuminemia foi indicadora de doença sistêmica, porém, não de sua intensidade. Apesar disso, muitos trabalhos em medicina humana relatam a associação entre níveis baixos de albumina com severidade de doenças (Garwe et al., 2013; Slee, 2016).

Dessa forma, a R:PCR/ALB foi melhor como indicadora de gravidade de doença do que a PCR e albumina, analisadas separadamente. Várias pesquisas em humanos evidenciaram o mesmo (Ranzani et al., 2013; Kim et al., 2015; Park et al., 2016; Wu et al., 2016).

Tempo de internamento

Foi também observado correlação positiva entre a R:PCR/ALB com o TI ($p < 0,01$) no GDM (Tabela 5), ou seja, os animais com doenças sistêmicas e valores da R:PCR/ALB acima da referência tenderam a se

1 recuperar mais lentamente (> 3 dias). A R:PCR/ALB foi, portanto, marcadora do TI nesse grupo. Na
2 medicina humana, essa correlação também foi descrita (Ranzani et al., 2013; Kim et al., 2015).

3 É interessante notar que nem a PCR e nem a albumina estiveram correlacionadas ao TI em nenhum dos
4 grupos estudados, ou seja, a avaliação da R:PCR/ALB é superior como preditora do TI do que essas variáveis
5 consideradas isoladamente. Esta conclusão já foi descrita anteriormente (Ranzani et al., 2013; Zhang et al.,
6 2016, Li et al., 2017)

7 Por outro lado, a correlação entre R:PCR/ALB e TI não foi notada no GDS ($p=0,86$). Tal fato pode ser
8 consequência da alta mortalidade neste grupo (aproximadamente 50%). Como os óbitos ocorreram, em sua
9 maioria, pouco tempo após a internação, a média de TI foi reduzida, prejudicando a análise de correlação
10 entre a relação supracitada com o tempo para recuperação clínica nos cães com doenças de alta letalidade.
11 Apesar disso, a média de TI no GDS (6,5 dias) foi bastante superior aos outros grupos, isso demonstra que
12 os animais que não faleceram precocemente (e que tinham altos valores da R:PCR/ALB) tenderam a ter uma
13 internação prolongada, demorando para terem alta médica, o que reforça a validade dessa relação como
14 marcadora de prognóstico. Existem diversas pesquisas em humanos embasando a eficácia e sensibilidade
15 da R:PCR/ALB como marcadora de prognóstico (Wei et al., 2015; Xu et al., 2015; He et al., 2016; Park et al.,
16 2016; Toiyama et al., 2016; Zhang et al., 2016; Guo et al., 2017; Yu et al., 2017;).

17 **Mortalidade**

18 Não houve correlação entre a R:PCR/ALB com a taxa de óbito neste trabalho (GDM: $p=0,73$; GDS: $p=0,71$)
19 (Tabela 5). Entretanto, os trabalhos em medicina humana, especialmente na área de oncologia e em
20 pacientes com sepse evidenciam o contrário. Kim et al. (2015), objetivando analisar os efeitos residuais da
21 inflamação na sobrevivência, após a alta de uma unidade de terapia intensiva, analisaram a taxa de
22 mortalidade seis meses após um evento de sepse grave ou choque séptico. Ranzani et al. (2013) elaboraram
23 um trabalho similar, analisando a mortalidade 90 dias após alta da UTI com o mesmo perfil de pacientes.
24 Ambos os grupos concluíram que a R:PCR/ALB foi ótima marcadora de mortalidade nos períodos de
25 acompanhamento (Ranzani et al., 2013; Kim et al., 2015).

26 Inúmeros trabalhos em oncologia ressaltam que a R:PCR/ALB prediz a mortalidade dos pacientes a longo
27 prazo, após o tratamento oncológico (Kinoshita et al., 2015; Zhou et al., 2015; Tao et al., 2016; Toiyama et
28 al., 2016; Zhang et al., 2016; Wu et al., 2016; Guo et al., 2017; Zhang et al., 2017). Portanto, é possível inferir
29 que R:PCR/ALB seja melhor indicadora de mortalidade em longo prazo em comparação com observações
30 apenas no tempo de internação.

31 Em relação ao PCR, também não houve correlação significativa com a taxa de mortalidade. Há outro trabalho
32 em cães com anemia hemolítica imunomediada constatando o mesmo (Griebsch et al., 2009). Em humanos,
33 a maioria dos trabalhos publicados demonstram o inverso (Yeun et al., 2000; Michelsen et al., 2012; Venco,
34 et al., 2014).

35 Porém, houve correlação negativa entre taxa de óbito e albumina no GDS ($p=0,04$), ou seja, em cães com
36 doenças críticas, hipoalbuminemia indica maior chance de óbito. É extensa, na literatura, os relatos de
37 correlação entre baixas concentrações da albumina e alta mortalidade (Garwe et al., 2013; Nakajima et al.,
38 2014; Wang et al., 2014; Slee, 2016).

39 **LIMITAÇÕES DA PESQUISA**

40 Os autores consideram que as principais limitações do trabalho foram ter analisado as amostras de forma
41 pontual e ter estudado a mortalidade dos pacientes apenas durante o período de hospitalização.

42 **CONCLUSÕES**

43 O intervalo de referência da R:PCR/ALB para a normalidade em cães, nesse estudo, foi de 0,36 a 0,60. Esta
44 relação é melhor marcadora de gravidade de doença de base e TI do que a PCR e albumina analisadas
45 separadamente. Entretanto, não é marcadora sensível da mortalidade durante o período de internação,
46 sendo a albumina sérica melhor, para essa finalidade, em cães com doenças críticas. São necessárias
47 realizações de pesquisas que avaliem acurácia da R:PCR/ALB como preditora de mortalidade em cães
48 doentes em longo-prazo (incluindo período pós-internação).

49 **REFERÊNCIAS**

- 50 Anziliero D., Bazzi E., Pain K.M., Valle S.F. & Kreutz L.C. 2013. Determinação dos níveis séricos de proteína C
51 reativa (CRP) em cães com alterações dos parâmetros hematológicos. Ci. Anim. Bras. 14(2):265-272.
52 Ayres, M.; Ayres, J. M.; Santos, A. A. S. 2007. *Bootstrap*. p 75-84. In: BioEstat: Aplicações Estatísticas nas Áreas
53 das Ciências Bio-Médicas, 4. ed. Belém: Universidade Federal do Pará.

- 1 Barroso R.M.V. Determinação das principais proteínas de fase aguda e do índice prognóstico inflamatório
2 nutricional (IPIN) em cachorro-do-mato (*Cercopithecus thomasi* - Linnaeus, 1766). 2016. Tese de Doutorado,
3 Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.
- 4 Carneiro L.F.R. Proteínas de fase aguda em cães com diferentes escores corporais. 2013. Dissertação de
5 Mestrado, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- 6 Corkins M.R., Guenter P., DiMaria-Ghalili R.A., Jensen G.L., Malone A., Miller S., Patel V., Plogsted S. & Resnick
7 H.E. 2014. Malnutrition Diagnoses in Hospitalized Patients -United States, 2010. *J Parenter Enteral Nutr.*
8 38(2):186–195.
- 9 Davis C. J., Sowa D., Keim K. S., Kinnare K. & Peterson S. 2012. The use of prealbumin and c-reactive protein
10 for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. *J*
11 *Parenter Enteral Nutr.* 36(2): 197-204.
- 12 Eckersall P.D. & Schmidt E.M. 2014. The final hurdles for acute phase protein analysis in small animal
13 practice. *J Small Anim Pract.* 55(1):1-3.
- 14 Fabretti A.K. 2013. Avaliação clínica, laboratorial e perfil eletroforético para a determinação do estado
15 nutricional e prognóstico de cães hospitalizados. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de
16 Londrina, Londrina.
- 17 Fabretti A.K.; Fonseca I.B., Pancieri I.V.C., Knupp F.C., Bordini D.M. & Pereira P.M. 2014. Avaliação clínica,
18 laboratorial e perfil eletroforético na determinação do prognóstico de cães hospitalizados. *Semin: Cien.*
19 *Agrar.* 35(6):3113-3126.
- 20 Friedrichs, K. R.; Harr, K. E.; Freeman, K. P.; Szladovits, B.; Walton, R. M.; Barnhart, K. F.; Blanco-Chavez, J.;
21 American Society For Veterinary Clinical, P. 2012. ASVCP reference interval guidelines: determination of de
22 novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol* 41(4):441-53.
- 23 Garwe T., Albrecht R.M., Stoner J.A, Mitchell S. & Motghare P. 2016. Hypoalbuminemia at admission is
24 associated with increased incidence of in-hospital complications in geriatric trauma patients. *Am J Surg.*
25 212(1):109–115.
- 26 Guo S., He X., Chen Q., Yang G., Yao K., Dong P., Ye Y., Chen D., Zhang Z., Qin Z., Liu Z., Xue Y., Zhang M., Liu R.,
27 Zhou F. & Han H. 2017. The C-reactive protein/albumin ratio, a validated prognostic score, predicts outcome
28 of surgical renal cell carcinoma patients. *BMC cancer.* 17(1):171.
- 29 He S., Wang Y., Chen H., Yang L., Liang S., Lu L. & Chen Y. 2016. C-Reactive Protein/Albumin Ratio (CAR) as
30 a Prognostic Factor in Patients with Non-Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer.* 7(15):2360-2366.
- 31 Kaya B., Sana B., Eris C., Karabulut K., Bat O. & Kutanis R. 2012. The diagnostic value of D-dimer,
32 procalcitonin and CRP in acute appendicitis. *Int J Med Sci.* 9(10):909-915.
- 33 Kim M.H., Ahn J.Y., Song J.E., Choi H., Ann H.W., Kim J.K., Kim J.H., Jeon Y.D., Kim S.B., Jeong S.J., Ku N.S., Han
34 S.H., Song Y.G., Choi J.Y., Kim Y.S. & Kim J.M. 2015. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent
35 Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed
36 Therapy. *PloS one.* 10(7):e0132109.
- 37 Kinoshita A., Onoda H., Imai N., Iwaku A., Oishi M., Tanaka K., Fushiya N., Koike K., Nishino H. & Matsushima
38 M. 2015. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts
39 outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 22(3):803-810.

- 1 Kuribayashi T., Shimada T., Matsumoto M., Kawato K., Honjyo T., Fukuyama M., Yamamoto Y. & Yamamoto
2 S. 2003. Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and
3 pregnant beagle dogs. *Exp. Animals* 52(5):387-390.
- 4 Li N., Tian G.W., Wang Y., Zhang H., Wang Z.H. & Li G. 2017. Prognostic Role of the Pretreatment C-Reactive
5 Protein/Albumin Ratio in Solid Cancers: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 27(7)41298.
- 6 Liu X., Sun X., Liu J., Kong P., Chen S., Zhan Y., Xu D. 2015. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio
7 Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Transl Oncol.* 8(4): 339-345.
- 8 Michelsen J., Heller J., Wills F. & Noble G.K. 2012. Effect of surgeon experience on postoperative plasma
9 cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Aust
10 Vet J.* 91(4):474-478.
- 11 Muir, W.W., 2007. Considerations for General Anesthesia, p. 17. In: Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grim, K.A.
12 (Ed.), *Lumb & Jones's Veterinary anesthesia and Analgesia*, 4 ed. Blackwell Publishing, Iowa.
- 13 Nakajima M. 2014. Investigation on the novel marker of the dynamic nutritional status and intestinal
14 mucosa integrity in dogs. Tese de Doutorado, Universidade de Tokyo, Tokyo.
- 15 Nakajima M., Ohno K., Goto-Koshino Y., Fujino Y. & Tsujimoto H. 2014. Plasma Transferrin Concentration as
16 a Nutritional Marker in Malnourished Dogs with Nutritional Treatment. *J Vet Med Sci.* 76(4):539-543.
- 17 Niewinski G., Starczewska M. & Kanski A. 2014. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care
18 units--the APACHE model. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 46(1):46-49.
- 19 Ong C., Han W.M., Wong J.J. & Lee J.H. 2014. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill
20 children: A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr.* 33(2):191-197.
- 21 Park H.C., Kim M.Y. & Kim C.H. 2016. C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous
22 cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 42(5):243-250.
- 23 Qin G., Tu J., Liu L., Luo L., Wu J., Tao L., Zhang C., Geng X., Chen X., Ai X., Shen B. & Pan W. 2016. Serum
24 Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci
25 Monit.* 16(22):4393-4400.
- 26 Rabelo R.C., Arnold C.F. Alsua S.C. 2009. RICO Score - Classificação rápida de sobrevivência em cuidados
27 intensivos. Variáveis inter-relacionadas em cães. *Rev Clín Vet.* 14(78):28-38.
- 28 Ranzani O.T., Zampieri F.G., Forte D.N., Azevedo L.C. & Park M. 2013. C-reactive protein/albumin ratio
29 predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS one.* 8(3):e59321.
- 30 Reimann M.J., Ljungvall I., Hillström A., Møller J.E., Hagman R., Falk T., Höglund K., Häggström J. & Olsen L.H.
31 2016. Increased serum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart failure due to
32 myxomatous mitral valve disease. *Vet J.* 209(5)113-118.
- 33 Rubio C.P. & Schmidt E.M. 2014. Proteínas de fase aguda em cães: possíveis aplicações em cirurgia. *Arq.
34 Bras. Med. Vet.* 21(4):492-502.
- 35 Silva L.M.S., Martins L.F., Santos M.C.F.C. & Oliveira R.M. 2014. Índices prognósticos na prática clínica de
36 enfermagem em terapia intensiva: revisão integrativa. *Rev. Eletr. Enf.* 16(1): 179-190.
- 37 Slee A. 2016. The relationship between malnutrition risk and clinical outcomes in a cohort of frail older
38 hospital patients. *Clin Nutr.* 15(1):57-62.
- 39 Squassoni G.F. 2011. Concentração sérica de proteína C-reativa em cadelas hípidas, gestantes ou com
40 piometra. *Rev. Cient. Eletrônica Med. Vet.* 9(17): 1-9.

- 1 Tao C.J., Chen Y.Y., Jiang F., Feng X.L., Jin Q.F., Jin T., Piao Y.F. & Chen X.Z. 2016. The C-reactive
2 Protein/Albumin Ratio Is an independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with
3 Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Intensity-Modulated Radiotherapy. *J Cancer*. 7(14):2005-2011.
- 4 Thrall M.A., Weiser G., Allison R.W. & Campbell T.W. 2015. Avaliação Laboratorial das Proteínas do Plasma
5 e do Soro Sanguíneo. p. 398-411. In: *Ibid. Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. Gen, São Paulo.
- 6 Tizard I.R. 2014. Como se inicia a inflamação. p. 12-30. In: *Ibid. Imunologia Veterinária: uma introdução*.
7 Elsevier. Rio de Janeiro.
- 8 Toiyama Y., Shimura T., Yasuda H., Fujikawa H., Okita Y., Kobayashi M., Ohi M., Yoshiyama S., Hiro J., Araki
9 T., Inoue Y., Mohri Y. & Kusunoki M. 2016. Clinical Burden of C-Reactive Protein/Albumin Ratio Before
10 Curative Surgery for Patients with Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 36(12):6491-6498.
- 11 Tvarijonaviciute A., Martinez S., Gutierrez A., Ceron J.J. & Tecles F. 2011. Serum acute phase protein
12 concentrations in dogs during experimentally short-term induced overweight. A preliminary study.
13 *Res.Vet.Sci*. 90(1):31-34.
- 14 Venco L., Bertazzolo W., Giordano G. & Paltrinieri S. 2014. Evaluation of C-reactive protein as a clinical
15 biomarker in naturally heartworm-infected dogs: A field study. *Vet Parasitol*. 206(1-2): 48-54.
- 16 Viitanen S.J., Laurila H.P., Lilja-Maula L.I., Melamies M.A., Rantala M. & Rajamäki M.M. 2014. Serum C-
17 Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. *J Vet Intern Med*.
18 28(1):84-91.
- 19 Wang Y., Stavem K., Dahl F.A., Humerfelt S. & Haugen T. 2014. Factors associated with a prolonged length of
20 stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct*
21 *Pulmon Dis*. 9(1): 99-105.
- 22 Wei X.L., Wang F.H., Zhang D.S., Qiu M.Z., Ren C., Jin Y., Zhou Y.X., Wang D.S., He M.M., Bai L., Wang F., Luo
23 H.Y., Li Y.H. & Xu R.H. 2015. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell
24 carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC cancer*. 2(15):350.
- 25 Wong T.C., Su H.Y., Chen Y.T., Wu P.Y., Chen H.H., Chen T.H., Hsu Y.H & Yang S.H. 2016. Ratio of C-Reactive
26 Protein to Albumin Predicts Muscle Mass in Adult Patients Undergoing Hemodialysis. *PLoS One*.
27 11(10):e0165403.
- 28 Wu M., Guo J., Guo L. & Zuo Q. 2016. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of
29 patients with advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol*. 37(9): 12525-12533.
- 30 Xu X.L., Yu H.Q., Hu W., Song Q. & Mao W.M. 2015. A Novel Inflammation-Based Prognostic Score, the C-
31 Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts the Prognosis of Patients with Operable Esophageal Squamous
32 Cell Carcinoma. *PloS one*. 10(9):e0138657.
- 33 Yeun J.Y., Levine R.A., Mantadilok V. & Kaysen G.A. 2000. C-Reactive protein predicts all-cause and
34 cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 35(3):469-476.
- 35 Yu S.T., Zhou Z., Cai Q., Liang F., Han P., Chen R. & Huang X.M. 2017. Prognostic value of the C-reactive
36 protein/albumin ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 10(1):879-
37 884.
- 38 Zhang F., Ying L., Jin J., Chen K., Zhang N., Wu J., Zhang Y. & Su D. 2017. The C-reactive protein/albumin ratio
39 predicts long-term outcomes of patients with operable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 8(5):8835-
40 8842.

- 1 Zhang Y., Zhou G.Q., Liu X., Chen L., Li W.F., Tang L.L., Liu Q., Sun Y. & Ma J. 2016. Exploration and Validation
2 of C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Novel Inflammation-Based Prognostic Marker in Nasopharyngeal
3 Carcinoma. *J Cancer*. 7(11):1406-1412.
- 4 Zhou T., Zhan J., Hong S., Hu Z., Fang W., Qin T., Ma Y., Yang Y., He X., Zhao Y., Huang Y., Zhao H. & Zhang L.
5 2015. Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall
6 Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 5(1):10481

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

CAPÍTULO 7 – CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Esta pesquisa cumpriu os objetivos propostos, de encontrar marcadores objetivos e acessíveis de desnutrição e prognóstico em cães de uma população hospitalar.

Em relação a desnutrição, os marcadores laboratoriais observados e de uso recomendado pelo autor foram: baixas concentrações de TF, CTLF, PT e ureia, anemia e elevados IST. A presença simultânea dessas alterações reforça a suspeita de ocorrência de desnutrição.

Não são sensíveis como marcadores de EN em cães: valores subnormais de ECC, VG e ferremia. A redução dos valores dessas variáveis ocorre mais na desnutrição crônica, sendo comum a normalidade em casos agudos.

Adicionalmente, a plaquetemia, IMC e albumina não foram considerados marcadores de desnutrição, portanto, o uso destas variáveis para a avaliação do EN não é recomendado. Por outro lado, o IMC é um marcador do estado imunológico, pois, sua redução está associada com baixa contagem de linfócitos, portanto, este parâmetro se torna útil como preditor de complicações clínicas.

A dosagem da transtirretina canina com *kits* elaborados para o plasma humano não foi útil, pois, a TTR se encontra no plasma desses animais em valores abaixo do limite de mensuração. Portanto, a avaliação da TTR canina só deve ser realizada com *kits* específicos para a espécie, o que atualmente não é acessível em nosso país.

Em relação ao prognóstico, foi observado que valores subnormais de albumina e elevada relação PCR/albumina indicam ocorrência de inflamação. É recomendável suas dosagens em conjunto com os marcadores de EN, para auxiliar na interpretação, pois muitos marcadores de desnutrição são PFA negativas.

Indicaram gravidade de doença: presença de desnutrição (incluindo histórico de má alimentação, $ECC \leq 3$ e $EMM \leq 2$); baixos valores de TF, CTLF e anemia; além de valores elevados de IST, lactato e da R:PCR/ALB. A ocorrência simultânea dessas alterações reforça a interpretação de mau prognóstico.

Por outro lado, o uso da contagem de linfócitos e colesterol não são recomendados para a avaliação da gravidade de doença em cães. Adicionalmente, a hipoalbuminemia indica condição mórbida, mas, não tem relação com sua gravidade.

A respeito da relação PCR/albumina, o valor de referência para normalidade, neste estudo realizado em cães, é de 0,36 a 0,60. Esta relação é melhor marcadora de gravidade de doença e TI do que a PCR e albumina analisadas separadamente. Portanto, seu uso na avaliação prognóstica em cães doentes é altamente recomendado.

1 Nos animais sem doenças sistêmicas ou com doenças sistêmicas discretas a
2 moderadas, os indicadores de elevado TI foram: baixos valores de TF, CTLF, albumina PT,
3 elevada relação PCR/Albumina e hiporexia. Interpreta-se, que estes animais tiveram uma
4 recuperação mais lenta e, portanto, mau prognóstico.

5 Nos animais com doenças sistêmicas críticas, os indicadores de baixo TI
6 foram: ocorrência de anorexia e baixos valores de índice de massa corporal (IMC), TF, CTLF,
7 volume globular, hemoglobina e linfócitos. Os dados sugerem que estes animais ficaram
8 internados por curtos períodos pela ocorrência de óbitos em poucos dias de hospitalização,
9 portanto, as alterações supracitadas indicam também mau prognóstico.

10 Os indicadores de mortalidade em cães foram: elevado ED, hipoalbuminemia
11 e elevada concentração de ureia. A ocorrência simultânea dessas alterações aumenta a suspeita
12 de mau prognóstico por indicar alta letalidade da doença de base.

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29

APÊNDICE

ANEXOS

ANEXO A
Escore de desidratação clínica

Anexo A: Escore de desidratação clínica para animais de companhia.

DESIDRATAÇÃO	SINAIS CLÍNICOS
<5%	Não detectável no exame físico; histórico sugestivo de perdas hídricas; modificações agudas no peso corporal
5%	Perda subclínica da elasticidade cutânea
6-8%	Moderada perda da elasticidade cutânea, evidente prolongamento do tempo de refluxo capilar, membranas mucosas ressecadas
8-10%	Óbvia perda da elasticidade cutânea, evidente prolongamento do tempo de refluxo capilar, membranas mucosas ressecadas, enoftalmia evidente
10-12%	Grave perda da elasticidade cutânea, membranas mucosas ressecadas, enoftalmia evidente, sinais de choque (aumento do prolongamento do tempo de refluxo capilar, taquicardia, pulso fraco, etc.)
>12%	Idem acima, moribundo

Fonte: Shane W. Bateman & Dennis J. Chew (2006).

ANEXO B
Escore de doença

Anexo B: Escore de Doença

Escore	Condição
1	Paciente normal, sem doença sistêmica. Pode ter afecção localizada
2	Paciente com doença sistêmica moderada
3	Paciente com doença sistêmica grave e limitante, mas não incapacitante
4	Paciente com doença sistêmica incapacitante, que representa uma ameaça constante à vida
5	Paciente moribundo, sem esperança de viver mais de 24 horas, com ou sem tratamento

Fonte: Classificação ASA - American Society of Anesthesiologist (1984).

ANEXO C

Instruções para autores da revista Pesquisa Veterinária Brasileira

Os artigos devem ser submetidos através do Sistema Scholar One, link <<https://mc04.manuscriptcentral.com/pvb-scielo>>, com os arquivos de texto na versão mais recente do Word e formatados de acordo com o modelo de apresentação disponíveis no ato de submissão e no site da revista (www.pvb.com.br). Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outro periódico.

Apesar de não serem aceitas comunicações (Short communications) sob a forma de “Notas Científicas”, não há limite mínimo do número de páginas do artigo enviado. Embora sejam de responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos artigos, o Conselho Editorial, com a assistência da Assessoria Científica, reserva-se o direito de sugerir ou solicitar modificações aconselháveis ou necessárias. Os artigos submetidos são avaliados pelos pares (peer review) e, aceitos para publicação, com dois pareceres favoráveis ou rejeitados, por dois pareceres desfavoráveis

Os direitos autorais dos artigos aceitos para publicação permanecem com os autores.

NOTE: Em complementação aos recursos para edição da revista é cobrada taxa de publicação (paper charge) no valor de R\$ 1.500,00 por artigo editorado, na ocasião do envio da comunicação de aceite, ao autor para correspondência. Não há taxa de submissão e avaliação de artigo.

1. Os artigos devem ser organizados em Título, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES, Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

a) o **Título** deve ser conciso e indicar o conteúdo do artigo; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.

b) **O(s) Autor(es) deve(m) sistematicamente abreviar seus nomes quando compridos**, mas mantendo o primeiro nome e o último sobrenome por extenso, como por exemplo:

Paulo Fernando de Vargas Peixoto escreve Paulo V. Peixoto (inverso, Peixoto P.V.); Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa (inverso, Riet-Correa F.). **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores;**

c) o **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO em português, podendo ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que incluem palavras do título;

d) o **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “TERMOS DE INDEXAÇÃO” que incluem palavras do título;

e) a **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal, e finalizar com a indicação do objetivo do artigo;

f) em **MATERIAL E MÉTODOS** devem ser reunidos os dados que permitam a repetição da experimentação por outros pesquisadores. Em experimentos com animais, deve constar a aprovação do projeto pela Comissão de Ética local;

g) em **RESULTADOS** deve ser feita a apresentação concisa dos dados obtidos. **Quadros** (em vez de Tabelas) devem ser preparados sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente expressar dados complexos, por gráficos (= **Figuras**), ao invés de apresentá-los em Quadros extensos;

h) na **DISCUSSÃO** devem ser discutidos os resultados diante da literatura. Não convém mencionar artigos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los;

i) as **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados apresentados;
j) **Agradecimentos** devem ser sucintos e não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé;

k) a Lista de **REFERÊNCIAS**, que só incluirá a bibliografia citada no artigo e a que tenha servido como fonte para consulta indireta, deverá ser ordenada alfabética e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido dos demais autores (todos), em caixa alta e baixa, do ano, do título da publicação citada, e, abreviado (por extenso em casos de dúvida), o nome do periódico ou obra, usando sempre como exemplo os últimos fascículos da revista (www.pvb.com.br).

2. Na elaboração do texto devem ser atendidas as seguintes normas:

a) A digitação deve ser na fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples**; a **página** deve ser **no formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), o texto deve ser corrido e não deve ser formatado em duas colunas, com as legendas das Figuras no final (logo após as REFERÊNCIAS). As Figuras e os Quadros devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto. Os nomes científicos devem ser escritos por extenso no início de cada capítulo.

b) a redação dos artigos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal; no texto, os sinais de chamada para notas de rodapé serão números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, **sem o uso do "Inserir nota de fim", do Word**. Todos os Quadros e todas as Figuras têm que ser citados no texto. Estas citações serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, em ordem crescente. ABSTRACT e RESUMO serão escritos corridamente em um só parágrafo e não devem conter citações bibliográficas.

c) **no rodapé da primeira página deverá constar endereço profissional completo de todos os autores (na língua do país dos autores), o e-mail do autor para correspondência e dos demais autores**. Em sua redação deve-se usar vírgulas em vez de traços horizontais;

d) siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no artigo, serão colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso;

e) citações bibliográficas serão feitas pelo sistema "autor e ano"; artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois, e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de "et al.", mais o ano; se dois artigos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao ano. **Artigos não consultados na íntegra pelo(s) autor(es), devem ser diferenciados, colocando-se no final da respectiva referência, "(Resumo)" ou "(Apud Fulano e o ano.)"**; **a referência do artigo que serviu de fonte, será incluída na lista uma só vez**. A menção de comunicação pessoal e de dados não publicados é feita no texto somente com citação de Nome e Ano, colocando-se na lista das Referências dados adicionais, como a

Instituição de origem do(s) autor(es). Nas citações de artigos colocados cronologicamente entre parênteses, **não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, nem ponto-e-vírgula após cada ano**, como por exemplo: (Priester & Haves 1974, Lemos et al. 2004, Krametter-Froetcher et. al. 2007);

f) a Lista das **REFERÊNCIAS** deverá ser apresentada em **caixa alta e baixa**, com os nomes científicos em itálico (grifo), **e sempre em conformidade com o padrão adotado nos últimos fascículos da revista**, inclusive quanto à ordenação de seus vários elementos.

3. Os gráficos (=Figuras) devem ser produzidos em 2D, com colunas em branco, cinza e preto, sem fundo e sem linhas. A chave das convenções adotadas será incluída preferentemente, na área do gráfico (=Figura); evitar-se-á o uso de título ao alto do gráfico (=Figura).

4. **As legendas explicativas das Figuras devem conter** informações suficientes para que estas sejam compreensíveis, (até certo ponto autoexplicativas, independente do texto). 5. **Os Quadros devem ser** explicativos por si mesmos. Entre o título (em negrito) e as colunas deve vir o cabeçalho entre dois traços longos, um acima e outro abaixo. **Não há traços verticais, nem fundos cinzas**. Os sinais de chamada serão alfabéticos, recomeçando, se possível, com "a" em cada Quadro; as notas serão lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda.

ANEXO D

Instruções para autores da revista “*Research in Veterinary Medicine*”

Form of papers

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Abstract, self-contained and embodying the main conclusions. It should note the relevance to veterinary science as well as the aims and objectives of the work. Sentences such as 'the results are discussed', which merely describe the paper, are not allowed.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531×1328 pixels (h \times w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5×13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: Illustration Service.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviation and symbols

Authors are asked to explain each scientific abbreviation at its first occurrence in their papers; for example, complement fixation test (CFT). The policy of the journal with respect to units and symbols is that SI (System International) symbols should be used.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who

provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Nomenclature

1. Authors and Editors are, by general agreement, obliged to accept the rules governing biological nomenclature, as laid down in the International Code of Botanical Nomenclature, the International Code of Nomenclature of Bacteria, and the International Code of Zoological Nomenclature. Virologists should consult the latest Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses for proper nomenclature and spelling.
2. All botica (crops, plants, insects, birds, mammals, etc.) should be identified by their scientific names when the English term is first used, with the exception of common domestic animals.
3. All biocides and other organic compounds must be identified by their Geneva names when first used in the text. Active ingredients of all formulations should be likewise identified.
4. For chemical nomenclature, the conventions of the International Union of Pure and Applied Chemistry and the official recommendations of the IUPAC-IUB Combined Commission on Biochemical Nomenclature should be followed.

Formulae

1. Give the meaning of all symbols immediately after the equation in which they are first used.
2. For simple fractions use the solidus (/) instead of a horizontal line.
3. Equations should be numbered serially at the right-hand side in parentheses. In general only equations explicitly referred to in the text need be numbered.
4. The use of fractional powers instead of root signs is recommended. Powers of e are often more conveniently denoted by exp.
5. In chemical formulae, valence of ions should be given as, e.g. Ca²⁺, not as Ca⁺⁺.
6. Isotope numbers should precede the symbols, e.g. ¹⁸O.
7. The repeated writing of chemical formulae in the text is to be avoided where reasonably possible; instead, the name of the compound should be given in full. Exceptions may be made in the case of a very long name occurring very frequently or in the case of a compound being described as the end product of a gravimetric determination (e.g. phosphate as P₂O₅).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

1. Footnotes should only be used if absolutely essential. In most cases it should be possible to incorporate the information in normal text.
2. If used, they should be numbered in the text, indicated by superscript numbers, and kept as short as possible.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

1. All illustrations (line drawings and photographs) should be submitted as separate files, though they may also be embedded within the manuscript file for ease of reading during the review process.

2. Illustrations should be numbered according to their sequence in the text. References should be made in the text to each illustration.

3. Illustrations should be designed with the format of the page of the journal in mind. Illustrations should be of such a size as to allow a reduction of 50%.
4. Lettering should be big enough to allow a reduction of 50% without becoming illegible, any lettering should be in English. Use the same kind of lettering throughout and follow the style of the journal.
5. If a scale should be given, use bar scales on all illustrations instead of numerical scales that must be changed with reduction.
6. Explanations should be given in the figure legend(s). Drawn text in the illustrations should be kept to a minimum.
7. Photographs are only acceptable if they have good contrast and intensity.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

Tables

1. Authors should take notice of the limitations set by the size and lay-out of the journal. Large tables should be avoided. Reversing columns and rows will often reduce the dimensions of a table.
2. If many data are to be presented, an attempt should be made to divide them over two or more tables.
3. Tables should be numbered according to their sequence in the text. The text should include references to all tables.
4. Each table should occupy a separate page of the manuscript. Tables should never be included in the text.
5. Each table should have a brief and self-explanatory title.

6. Column headings should be brief, but sufficiently explanatory. Standard abbreviations of units of measurement should be added between parentheses.
7. Vertical lines should not be used to separate columns. Leave some extra space between the columns instead.
8. Any explanation essential to the understanding of the table should be given as a footnote at the bottom of the table.

Manuscript Formatting

Manuscripts should have numbered lines, with wide margins and double spacing, throughout, i.e. also for abstracts, footnotes and references. Every page of the manuscripts, including the title page, references, tables, etc., should be numbered. However, in the text no reference should be made to page numbers; if necessary one may refer to sections. Avoid excessive usage of italics to emphasize part of the text.

References

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/research-in-veterinary-science>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Text: All citations in the text should refer to:

1. Single author: the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;
2. Two authors: both authors' names and the year of publication;
3. Three or more authors: first author's name followed by 'et al.' and the year of publication.

Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references should be listed first alphabetically, then chronologically.

Examples: 'as demonstrated (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan and Jones, 1999). Kramer et al. (2010) have recently shown'

List: References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

Foster, N., Berndt, A., Lalmanach, A.C., Methner, U., Pasquali, P., Rychlik, I., Velge, P., Zhou, X., Barrow, P., 2012. Emergency and therapeutic vaccination—is stimulating innate immunity an option? *Res. Vet. Sci.* 93, 7–12.

Reference to a book:

Strunk Jr., W., White, E.B., 2000. *The Elements of Style*, fourth ed. Longman, New York.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G.R., Adams, L.B., 2009. How to prepare an electronic version of your article, in: Jones, B.S., Smith, R.Z. (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*. E-Publishing Inc., New York, pp. 281–304.

For reference style 2 Harvard: [dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T., 2015. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. Mendeley Data, v1. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.