UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO DO RÁCIO PROTEÍNA C-REATIVA/ALBUMINA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM EMERGÊNCIAS GASTROINTESTINAIS NA ESPÉCIE CANINA

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professor Doutor João Martins.

Rita Dinis, n.º 21803211

2024

www.ulusofona.pt

UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO DO RÁCIO PROTEÍNA C-REATIVA/ALBUMINA COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM EMERGÊNCIAS GASTROINTESTINAIS NA ESPÉCIE CANINA

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 13/12/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 1079/2024, de 2 de Dezembro, com a seguinte composição:
Presidente: Professor Doutor David Ramilo
Arguente: Professora Doutora Sónia Campos (FMV-ULHT)
Orientador: Professor Doutor João Martins

Rita Dinis, n.º 21803211

2024

www.ulusofona.pt

Agradecimentos

Ao Professor Doutor João Martins, o meu orientador, gostaria de expressar minha profunda gratidão por toda a sua orientação e apoio ao longo deste processo, pela sua dedicação, profissionalismo e paciência. Mesmo com a sua agenda cheia, nunca hesitou em disponibilizar o seu tempo e compartilhar o seu conhecimento comigo, o que foi fundamental para o desenvolvimento desta tese. Muito obrigado por acreditar no meu trabalho e por ser um exemplo de excelência acadêmica, tenho certeza de que esta jornada teria sido muito mais difícil sem sua ajuda.

À Professora Joana Fonseca por toda a ajuda que disponibilizou para a concretização deste projeto.

Ao corpo docente da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa, pelo valioso contributo para minha aprendizagem diária, formação acadêmica e desenvolvimento pessoal ao longo destes seis longos anos.

A toda a equipa da clínica AlcabidecheVet, à minha segunda família, que me fizeram o que sou hoje, onde cresci e aprendi mais que em qualquer outro local.

À Dra. Cláudia Correia, a minha "Boss", a quem eu devo tudo por me ter aberto as portas da sua casa e pela confiança que depositou em mim. Serei uma melhor Médica Veterinária por tudo o que me ensinou ao longo dos 5 anos e espero um dia conseguir chegar perto do seu nível.

Ao Dr. André Campos que esteve sempre disponível para me ajudar.

À Dra. Daniela Dias pelo tempo generosamente dedicado ao meu ensino, principalmente nestes momentos finais.

Ao Dr. João Louro, por todas as cirurgias que me deixou acompanhar, por aproveitar todos os momentos para me ensinar algo novo e por todos os almoços que me pagou.

À Dra. Mariana Correia por tudo o que me ensinou enquanto me "escravizava".

À Dra. Marta Caixinha, por todas as lições de vida que me deu e por me fazer rir todos os dias que passámos juntas.

Ao Dr. Ricardo Baião, pela sua honestidade incomparável, por estar sempre disponível para me orientar em novas aprendizagens, mas principalmente, por me incentivar constantemente a superar-me.

À Dra. Rita Ramalho, por tudo o que me ensinou e por ser um exemplo admirável.

À Dra. Sara Silva por estar sempre disponível para compartilhar o seu conhecimento e esclarecer minhas dúvidas.

À Dra. Sofia Freire, por estar presente para ouvir meus desabafos e fazer me rir, enquanto me ensinava ao mesmo tempo.

À Enf.ª Bárbara Silva, por ser a pessoa que mais me apoiou e lutou por mim e por me ter ensinado mais que qualquer outra pessoa. Obrigada por nunca desistires de mim.

À Enf.ª Joana Patrício, a minha grande "orientadora de estágio", não só por toda a prática que me ensinou, por me apoiar e acreditar em mim, incondicionalmente, mas principalmente por estar sempre lá para mim como a grande amiga que é.

À Enfª. Sofia Lopes por tornar todos os turnos um pouco mais divertidos.

À Enfª. Rafaela Ferreira, António Baptista e Inês Oliveira por todas as valiosas lições que me deram e todos os risos que partilhamos.

À Inês Simões por todos os lanches que me deu.

À Vanda Ramos, Ricardo Cavalheiro e Ricardo Eugénio, pela maravilhosa companhia ao longo de tantos anos entre consultas, e por todo apoio que me ofereceram.

A todos profissionais do Hospital Veterinário Atlântico por terem contribuído para o meu desenvolvimento profissional, especialmente à Aux. Sofia Branco e ao meu colega estagiário Paulo Alves, por me terem acompanhado nessa aventura que foi o estágio curricular e por me continuarem a acompanhar mesmo após este terminar.

Aos meus pais por me terem possibilitado seguir o meu sonho e juntamente com o meu irmão, por sempre me apoiarem incondicionalmente e acreditarem em mim até ao fim.

À minha família escolhida, por estarem sempre ao meu lado ao longo deste percurso.

Por fim às minhas colegas de curso, Mafalda do Carmo Monteiro, Sara Mestre, Carolina Santos, Tifany Gonçalves, Maria Razões, Marta Sousa, Vitória Reis, Beatriz Saraiva e Mariana Rainha por terem tornado estes longos 6 anos um pouco mais divertidos.

Resumo

As emergências gastrointestinais são comuns em medicina veterinária, mas os biomarcadores prognósticos validados para a mortalidade a curto prazo nestas patologias continuam limitados.

Este estudo teve como objetivo avaliar o valor preditivo do rácio proteína C-reativa (PCR)/albumina (ALB) como um preditor de prognóstico em cães com emergências gastrointestinais, médicas ou cirúrgicas. Também se procurou avaliar o valor preditivo da PCR e ALB individualmente.

Neste estudo foram incluídos os dados de 26 cães admitidos em três centros de atendimento médico veterinários com emergências gastrointestinais, médicas ou cirúrgicas. No total foram recolhidas e analisadas 26 amostras de sangue na admissão e 26 antes do desfecho clínico, perfazendo um total de 52 amostras de sangue.

Na análise estatística, foram comparadas as diferenças e correlações observadas entre os valores da PCR, ALB, e do rácio PCR/ALB entre o grupo de animais que receberam alta e o grupo de animais que morreram, através do teste t Student ou teste de Mann-Whitney e teste de correlação de Pearson ou de Spearman, conforme apropriado.

A capacidade preditiva destes biomarcadores para a mortalidade foi também avaliada através da uma análise ROC e da regressão logística binária.

A PCR e o rácio PCR/ALB apresentaram valores significativamente mais elevados nos cães que morreram, enquanto a ALB isoladamente não apresentou o mesmo padrão. A PCR e o rácio PCR/ALB apresentaram uma boa correlação. Na análise ROC, a PCR e o rácio PCR/ALB mostraram uma forte capacidade preditiva de morte neste tipo de pacientes. Em contraste, a ALB isoladamente não foi preditiva de mortalidade. Estes resultados foram confirmados na análise de regressão logística binária, na qual a PCR e o rácio PCR/ALB também mostraram estar associados ao aumento da probabilidade de morte.

Este estudo demonstrou que tanto o rácio PCR/ALB como a PCR são preditores eficazes de mortalidade em cães com emergências gastrointestinais. Adicionalmente, foi demonstrado que valores de PCR superiores a 5,76 mg/dl e um rácio PCR/ALB superior a 3, são valores de corte associados a um aumento do risco de morte neste tipo de emergências.

Palavras-chave: cães, proteína C reativa, albumina, rácio proteína C reativa/albumina, emergências gastrointestinais, mortalidade

Abstract

Gastrointestinal emergencies are common in veterinary medicine, but validated prognostic biomarkers for short-term mortality in these conditions remain limited.

This study aimed to evaluate the predictive value of the C-reactive protein (CRP)/albumin (ALB) ratio as an outcome predictor in dogs with gastrointestinal emergencies, either medical or surgical. It also sought to assess the predictive value of CRP and ALB individually.

This study included data from 26 dogs admitted to three veterinary care centers with medical or surgical gastrointestinal emergencies. A total of 26 blood samples were collected and analyzed at admission and 26 before the clinical outcome, totaling 52 blood samples.

In the statistical analysis, differences and correlations observed between CRP, ALB, and the CRP/ALB ratio values were compared between the group of animals discharged and the group of animals that died, using the Student's t-test or the Mann-Whitney test and Pearson or Spearman correlation tests, as appropriate.

The predictive ability of these biomarkers for mortality was also evaluated using ROC analysis and binary logistic regression.

CRP and the CRP/ALB ratio showed significantly higher values in dogs that died, while ALB alone did not show the same pattern. CRP and the CRP/ALB ratio showed a good correlation. In the ROC analysis, CRP and the CRP/ALB ratio demonstrated strong predictive ability for death in these patients. In contrast, ALB alone was not predictive of mortality. These results were confirmed in the binary logistic regression analysis, where CRP and the CRP/ALB ratio were also associated with an increased probability of death.

This study demonstrated that both the CRP/ALB ratio and CRP are effective predictors of mortality in dogs with gastrointestinal emergencies. Additionally, it was shown that CRP values above 5.76 mg/dL and a CRP/ALB ratio above 3 are cut-off values associated with an increased risk of death in these types of emergencies.

Keywords: dogs, C reactive protein, albumin, C reactive protein/albumin ratio, gastrointestinal emergencies, mortality

Lista de abreviaturas e siglas

ALB - Albumina

AUC - área sob a curva, (do inglês *"area under curve*")

CID - Coagulação intravascular disseminada

CK - Creatina quinase

DP – Desvio padrão

DVG - Dilatação volvo gástrica

EPP - Enteropatia perdedora de proteínas

GI - Gastrointestinal

GIST -– Tumor estromal gastrointestinal, (do inglês *"Gastrointestinal stromal cell tumors"*

IBD - Doença inflamatória intestinal, do inglês– *Inflamatory bowel disease*

IC – Intervalo de confiança

OR – do inglês *odds ratio*

PCR - Proteina C-reativa

ROC - do inglês *"receiver operating characteristics*")

Lista de Unidades e Símbolos

% - Percentagem

® - marca registada

> - maior que

g/dL - Gramas por decilitro

g/L - Gramas por litro

mg/dL – Miligramas por decilitro

mg/L - Miligramas por litro

mL – Mililitro

n - Número

Índice Geral

Índice Geral *7*
Índice de Tabelas *8*
Índice de Figuras *9*
Índice de Gráficos *10*
Casuística de Estágio *11*
1. Revisão Bibliográfica *16*
1.1. Introdução 16
1.2. Trato Gastrointestinal 16
1.2.1. Sinais clínicos mais comuns do trato digestivo 17
1.2.2. Patologias gastrointestinais mais comuns na espécie canina 19
1.2.2.1. Patologias médicas mais comuns 19
1.2.2.2. Patologias cirúrgicas mais comuns 22
1.2.3. Complicações mais comuns das patologias gastrointestinais 23
1.3. Marcadores de prognostico 26
1.3.1. Vantagens dos biomarcadores de prognóstico 27
1.3.2. Desvantagens/inconvenientes dos biomarcadores 28
1.3.3. Marcadores de prognostico mais utilizados em medicina veterinária 30
1.4. Proteína C-reativa 33
1.5. Albumina 34
1.6. Rácio Proteína C-reativa/Albumina 37
2. Material e métodos *40*
2.1. Coleção de dados 40
2.2. Análise estatística 41
3. Resultados *42*
4. Discussão *45*
5. Conclusões *50*
Referências bibliográficas *51*
Apêndice ..... *I*

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos turnos hospitalares por área 12

Tabela 2 - Distribuição das consultas acompanhadas por especialidade 14

Tabela 3 - Distribuição das cirurgias acompanhadas por especialidade 14

Tabela 4 - Motivo de hospitalização, tempo de hospitalização, desfecho clínico e valores médios da PCR, ALB e rácio PCR/ALB de cada animal 42

Tabela 5 - Comparação dos valores médios ± DP de PCR, ALB e do rácio PCR/ALB no soro dos dois desfechos (morte ou alta). 43

Tabela 6 - Resultados da análise ROC dos 3 biomarcadores como preditores de morte 44

Tabela A1 – Causas de hipoalbuminémia I

Índice de Figuras

Figura 1 - Trato gastrointestinal do cão 17

Figura 2 - Correlações entre os biomarcadores no estudo.....43

Figura 3 - Curvas ROC da PCR, ALB e rácio PCR/ALB. 44

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos turnos hospitalares por horário (frequência absoluta) 11

Gráfico 2 - Distribuição dos turnos hospitalares por áreas (frequência relativa) 12

Casuística de Estágio

O estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado no Anicura Hospital Veterinário do Atlântico, em Mafra, sob a orientação da Doutora Rita Antunes.

O mesmo teve uma duração de 6 meses e decorreu entre os dias 18 de setembro de 2023 e 18 de março de 2024.

Em média, foram realizadas 8 horas diárias, com horários variáveis em 5 turnos tanto em dias úteis como em fins de semana. Os turnos foram distribuídos da seguinte forma: manhã (8:30-16:30 horas), manhã (09:00-17:00 horas), intermédio (11:00-19:00 horas), tarde (14:00-22:00 horas) e noite (20:00-09:00 horas). Este horário abrangeu 6 rotações de áreas, com a duração de 2 semanas por cada rotação. As áreas incluíam Internamento e Urgências, Medicina e Imagiologia, Cirurgia Geral, Cirurgia Ortopédica e Mínima Invasiva, Cirurgia Oncológica e, por fim, Oncologia. Esta rotatividade permitiu vivenciar casuísticas específicas de cada área, abrangendo os vários horários, exceto as noites, que apenas pertenciam à área de Internamento e Urgências.

Ao longo do estágio foi dada a liberdade de rodar entre áreas e horários por meio de trocas entre estagiários, desde que não comprometesse o bom funcionamento do hospital.

Ao todo foram realizados 119 turnos, sendo que 45 deles foram realizados no horário da tarde (38%) e 44 em Internamento e Urgência (37%).

No Gráfico 1 estão representados os vários horários e a sua frequência absoluta realizada pela autora.

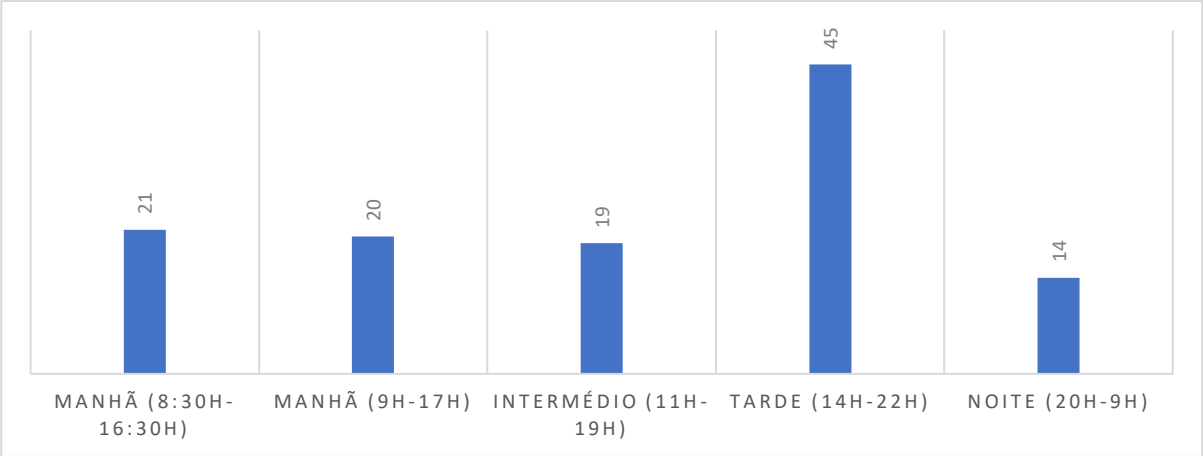

Gráfico 1 - Distribuição dos turnos hospitalares por horário (frequência absoluta)

Na Tabela 1 e Gráfico 2 estão representadas as 6 rotações juntamente com a frequência absoluta e relativa e as horas realizadas por cada área.

Tabela 1 - Distribuição dos turnos hospitalares por área

Distribuição dos turnos hospitalares por área			
Áreas	**Frequência absoluta (n)**	**Frequência relativa**	**Número de horas por área**
Internamento e Urgência	44	37,0%	422
Medicina e Imagiologia	13	10,9%	104
Cirurgia geral	19	16,0%	152
Cirurgia Ortopédica e Minima Invasiva	17	14,3%	136
Cirurgia Oncológica	15	12,6%	120
Oncologia	11	9,2%	88
Total	119	100,0%	1022

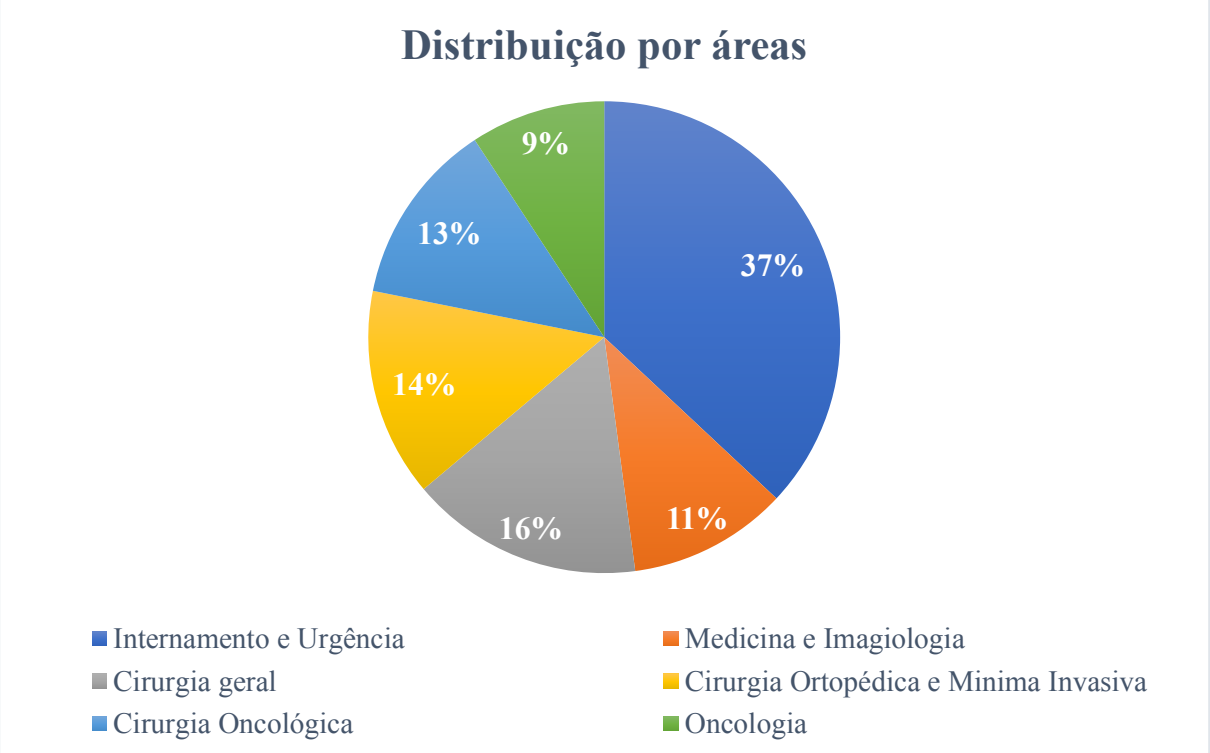

Gráfico 2 - Distribuição dos turnos hospitalares por áreas (frequência relativa)

Na área de Internamento e Urgências, a autora realizou uma série de atividades essenciais. Estas incluíram a realização de exames físicos em animais internados, monitorização contínua de pacientes críticos, prestação de cuidados de higiene e alimentação, administração de fármacos por diversas vias, recolha de amostras de sangue para análises laboratoriais, colocação, manutenção e remoção de cateteres venosos, colocação de sondas alimentares (esofágicas e nasais), de sondas nasais para oxigenioterapia e respetiva manutenção das mesmas, realização de exames complementares imagiológicos como radiografias e ecografias

(abdominais e torácicas), toracocenteses, abdominocenteses e cistocenteses para drenagem/recolha de líquido livre e urina para análise posterior, colocação e mudança de pensos tal como limpeza e desinfeção de feridas, além de outros procedimentos necessários para o acompanhamento de cada caso. Em caso de urgências, os serviços prestados foram adaptados a cada caso, mas basearam-se maioritariamente na colocação de cateteres venosos, administração de fármacos de urgência, entubações endotraqueais e orogástricas, manobras de ressuscitação cardiorrespiratórias e algaliações.

Além disso, houve sempre a oportunidade de participar na passagem e revisão de casos clínicos, bem como na discussão e desenvolvimento de protocolos terapêuticos. Oportunidade essa que permitiu um aprimoramento significativo do raciocínio clínico.

Na área de Medicina e Imagiologia, foram prestados serviços nas diversas áreas da medicina de animais de companhia, realizando anamneses, exames de estado geral, ajudando na contenção dos animais e realização de exames complementares, como analises sanguíneas, citologias e exames imagiológicos.

Dentro das áreas observadas nesta rotação, a que mais se destacou foi a de imagiologia consistindo em 26,4% das consultas observadas. Estas consultas basearam-se na realização e interpretação de ecografias abdominais e torácicas, radiografias, tomografias computorizadas, bem como rinoscopias e otoscopias.

Na Tabela 2, é possível visualizar a distribuição de consultas acompanhadas por especialidade, tendo sido observadas no total 258 consultas, maioritariamente de imagiologia (26,4%) e de medicina interna (22,1%). Nestas estão incluídas as consultas observadas na área de oncologia, onde, tal como nas restantes consultas, foram realizados diversos exames complementares (maioritariamente análises sanguíneas, radiografias torácicas, ecografias abdominais e citologias por punção aspirativa de agulha fina). Nestas consultas, foi possível observar a realização de diversos diagnósticos oncológicos, a realização de planos de tratamento e a realização de quimioterapias.

Nas diferentes áreas de cirurgia: Cirurgia Geral, Cirurgia Ortopédica, Mínima Invasão e Cirurgia Oncológica, o apoio dado foi igual em todas. Foi prestado auxílio na preparação do animal, incluindo colheita de sangue para análises pré-cirúrgicas, colocação de cateteres venosos, entubação endotraqueal e realização da limpeza/antissepsia cirúrgica. Durante a cirurgia foi oferecida assistência na manutenção anestésica do paciente, como circulante ou como ajudante do cirurgião principal. No recobro, o apoio baseava-se na monotorização do animal e na realização dos exames necessários.

Tabela 2 - Distribuição das consultas acompanhadas por especialidade

Distribuição das consultas acompanhadas por especialidade		
Especialidades	**Frequência absoluta (n)**	**Frequência relativa**
Medicina Interna	57	22,1%
Cardiologia	5	1,9%
Reprodução	11	4,3%
Imagiologia	68	26,4%
Oncologia	32	12,4%
Dermatologia	15	5,8%
Neurologia	2	0,8%
Medicina Preventiva	12	4,7%
Urgências	43	16,7%
Oftalmologia	8	3,1%
Ortopedia	4	1,6%
Exóticos	1	0,4%
Total	258	100%

Na Tabela 3 é possível visualizar a distribuição das cirurgias acompanhadas por especialidade cirúrgica. A especialidade cirúrgica mais acompanhada neste estágio foi a de tecido moles, consistindo em 36,4% das cirurgias acompanhadas seguido das cirurgias mínimamente invasivas que consistiram em 27,3%.

Tabela 3 - Distribuição das cirurgias acompanhadas por especialidade

Distribuição das cirurgias acompanhadas por especialidade		
Especialidades Cirúrgicas	**Frequência absoluta (n)**	**Frequência relativa**
Ortopedia	4	9,1%
Cirurgia Minima Invasiva	12	27,3%
Tecidos moles	16	36,4%
Estomatologia	3	6,8%
Oncológica	9	20,5%
Total	44	100%

Resumindo, ao longo de todo o estágio foi sempre oferecida a oportunidade de participar em todos os procedimentos realizados e foi concedida autonomia na execução de muitos destes procedimentos. Este estágio proporcionou uma oportunidade para aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, através de discussões interativas que estimularam o raciocínio clínico, essencial para a prática futura da profissão. Além disso, ajudou no desenvolvimento de habilidades de comunicação com os tutores, adaptando o discurso aos

diferentes tutores de acordo com a sua apresentação emocional ou contexto socioeconómico, algo fundamental nesta área profissional.

Este estágio foi também uma mais valia para a realização desta dissertação pois permitiu a recolha de dados clínicos utilizados no projeto que esta irá descrever.

A escolha do local de estágio foi motivada pelo facto de se tratar de um dos maiores Hospitais Veterinários de referência de Portugal, conhecido pelo serviço de excelência, ampla variedade de casos e diversos meios complementares de diagnóstico disponíveis. Ainda o facto de integrar uma equipa multidisciplinar e aprender a trabalhar em equipa, num ambiente de trabalho onde uma boa coordenação é fundamental, sendo uma mais valia para o futuro profissional da autora.

1. Revisão Bibliográfica

1.1. Introdução

A avaliação precisa do prognóstico de um paciente tende a cada vez mais importante, uma vez que contribui para a tomada de decisões críticas, como a escolha do tratamento, protocolos de monitorização, duração da hospitalização, estimativa de custos, probabilidades de sobrevivência e, no caso de animais, auxilia de forma objetiva na tomada de decisões relativamente à eutanásia (Cockcroft, 2007; Davis, Sowa, Keim, Kinnare & Peterson, 2012; Fabretti, Siqueira, Amaral, Kemper, Chaves & Pereira, 2020).

De forma a alcançar a máxima precisão no prognóstico, é essencial utilizar marcadores eficazes que permitam antecipar a gravidade da doença subjacente, o período de recuperação clínica e a probabilidade de óbito em cada situação (Fabretti *et al*., 2020).

Em medicina veterinária, dois biomarcadores essenciais, a proteína C-reativa (PCR) e a albumina (ALB), desempenham papéis significativos na avaliação do prognóstico, especialmente no contexto de condições inflamatórias, como doenças gastrointestinais em cães (Akkececi, Cetin, Gogebakan & Acipayam, 2019; Cagnasso *et al.,* 2023; Covin & Steiner, 2022; Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al.,* 2020).

Em medicina humana, o rácio PCR/ALB tem sido estudado em várias condições, onde valores aumentados estão correlacionados com piores prognósticos e aumento da mortalidade (Cagnasso *et al*., 2023; Fabretti *et al*., 2020; Gori *et al.,* 2020; Hajibandeh *et al.,* 2023; Header, Aboelwafa, Elkeleny, Bedewy & Ellakany, 2022; Llop-Talaveron, Badia-Tahull & Leiva-Badosa, 2018).

No entanto, a sua utilidade como indicador prognóstico nas patologias gastrointestinais na espécie canina ainda não se encontra explorada.

De forma a abordar essa falta de informação, realizou-se este estudo para investigar o potencial do rácio PCR/ALB como um marcador prognóstico para cães afetados por emergências gastrointestinais.

1.2. Trato Gastrointestinal

O trato gastrointestinal (GI) é um sistema complexo responsável pela digestão e absorção de nutrientes, bem como pela eliminação de resíduos (König, Sótonyi, Ruberte & Liebich, 2016; Meerveld, Jonhson & Grundy, 2017).

Este sistema é responsável por decompor os alimentos em partículas menores, de modo a poderem ser utilizados para produzir energia, promover o crescimento e a renovação celular (König *et al*., 2016). Os órgãos que integram este sistema são capazes de receber os alimentos, desagregá-los quimicamente e mecanicamente até aos seus componentes moleculares e, posteriormente, absorvê-los (Hall, 2019a; König *et al.,* 2016; Meerveld *et al*., 2017). Por fim, este sistema elimina os resíduos não absorvidos excretando-os (Meerveld *et al.,* 2017). As células do sistema digestivo são fundamentais neste processo e podem ainda desempenhar funções hormonais (Meerveld *et al*., 2017). O tecido nervoso e os vasos sanguíneos e linfáticos também desempenham um papel crucial na digestão (Meerveld *et al*., 2017).

O sistema digestivo estende-se desde a boca até ao ânus, e inclui ainda as glândulas anexas, as glândulas salivares, o fígado e o pâncreas, cujas secreções digestivas são libertadas no canal alimentar (König *et al*., 2016).

O trato GI (Figura 1), pode ser dividido em trato GI superior composto pela boca, esófago, estomago, duodeno, jejuno e íleo, e no trato GI inferior que inclui o colon, reto e ânus (König *et al*., 2016; Meerveld *et al*., 2017).

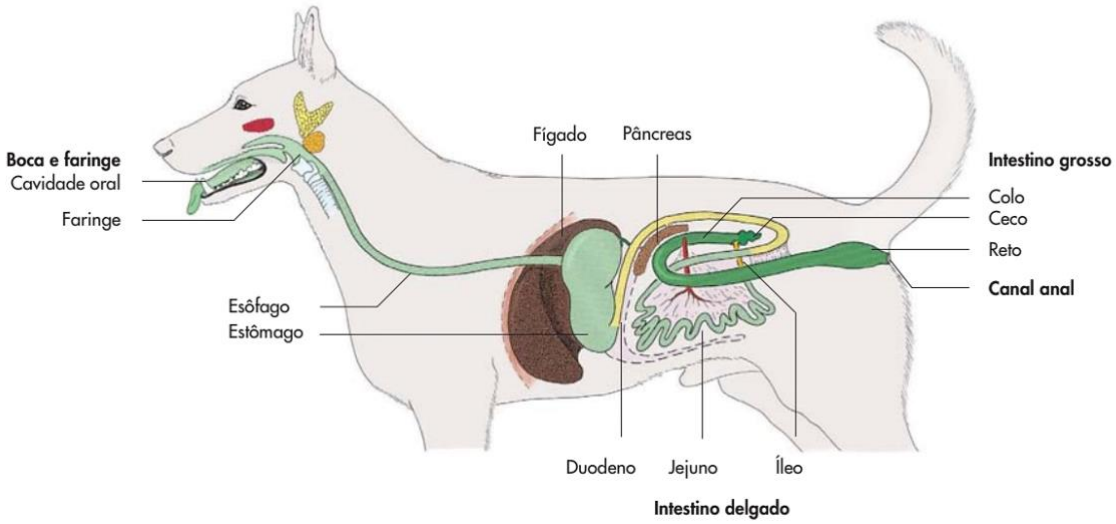

Figura 1 - Trato gastrointestinal do cão (König *et al*., 2016)

1.2.1. Sinais clínicos mais comuns do trato digestivo

O trato GI é um sistema complexo, sendo responsável pela digestão e assimilação coordenadas de nutrientes, enquanto simultaneamente tolera os antigénios dietéticos e a população microbiana comensal entérica (o microbioma GI), ao mesmo tempo que exclui os patógenos (Hall, 2019a). Talvez, portanto, não se torne surpreendente que este seja também o maior órgão imunológico do corpo (Hall, 2019a).

Os distúrbios gastrointestinais que ocorrem em doenças críticas enquadram-se em uma de duas grandes categorias: disfunção de barreia e/ou disfunção de motilidade (Hill, 2019). Os efeitos resultantes dessas mudanças na motilidade e na permeabilidade resultam numa variedade de sinais clínicos (Hill, 2019).

Devido à dificuldade em avaliar clinicamente a função imunológica e a eficácia da digestão e absorção, a avaliação da disfunção intestinal concentra-se amplamente na disfunção da barreira e da motilidade, que são provavelmente os principais fatores de distúrbios na digestão, absorção e disfunção imunológica (Hill, 2019). Vários sinais clínicos podem apoiar o desenvolvimento de disfunção do trato GI: ruídos intestinais ausentes/anormais, distensão abdominal, vómitos, diarreia, constipação, aumento do volume residual gástrico, hemorragia GI, entre outros (Hall, 2019a; Hill, 2019).

No entanto, é importante reconhecer que os sinais gastrointestinais também podem ocorrer secundariamente a condições noutros sistemas orgânicos (Hall, 2019a; Hill, 2019).

A diarreia, talvez o sinal principal da disfunção gastrointestinal na maioria dos casos, é bastante comum (Hall, 2019a). No entanto, a maioria dos casos são leves, transitórios e autolimitantes (Hall, 2019a). Na verdade, a maioria dos episódios nunca requer qualquer envolvimento do medico veterinário, sendo que apenas quando os sinais são graves ou persistentes, é que é necessária intervenção e, mesmo assim, em muitos casos de sintomatologia GI aguda, os cuidados de suporte, em particular fluidoterapia, poderão ser suficientes (Hall, 2019a).

Normalmente a diarreia é classificada de acordo com a sua origem, podendo ter origem no intestino delgado ou no intestino grosso (Hall, 2019b). Esta classificação tem por base a natureza da diarreia e na forma como o paciente defeca (Hall, 2019b). Perda significativa de peso e/ou melena normalmente são indicativos de doença do intestino delgado, enquanto que a hematoquezia e tenesmo indicam doença do intestino grosso (Hall, 2019b). Esta diferenciação é particularmente útil no caso de se realizarem biopsias intestinais de forma a decidir o local de onde as amostras devem ser recolhidas (Hall, 2019b).

O vómito é um indicador frequente de problemas gastrointestinais em cães, originado por várias causas, desde indiscrições alimentares até condições graves como gastrite, pancreatite ou obstruções intestinais (Gallagher, 2017). Podem ser episódios agudos ou crónicos e muitas vezes são acompanhados de outros sintomas, como letargia e dor abdominal (Gallagher, 2017). O tratamento inicial deve ser direcionado à doença primária, que muitas vezes resulta na resolução dos vómitos (Gallagher, 2017). Episódios de vómito agudos

geralmente são auto-limitantes ou resolvem-se com reposição de líquidos e jejum de 12 a 24 horas, mas casos agudos prolongados ou graves podem beneficiar de terapia antiemética (Gallagher, 2017). Isto com precaução, pois os antieméticos podem mascarar doenças subjacentes que ainda não foram identificadas (Gallagher, 2017). Os casos crónicos são melhor tratados identificando a causa subjacente, pudendo também juntar-se antieméticos para conforto do animal (Gallagher, 2017).

Outros sinais clínicos como anorexia/hiporexia, letargia, perda de peso e dor abdominal são também bastante comuns em patologias gastrointestinais, no entanto não são específicos para este sistema e podem ter várias causas (Hall, 2019a).

Mais especificamente em animais com uma obstrução GI, estes podem apresentar uma variedade de sinais clínicos, dependendo do grau, localização, duração da obstrução e presença de alterações fisiopatológicas (Maxwell *et al.,* 2021). Obstruções gastrointestinais resultam em distúrbios no equilíbrio ácido-base, de fluidos, e nas concentrações de eletrólitos séricas (Maxwell *et al*., 2021). Obstruções simples levam ao comprometimento da integridade do intestino, causando alterações no suprimento sanguíneo GI com distensão luminal e subsequentes aumentos nas pressões intraluminais (Maxwell *et al*., 2021). Isso pode então, se não for tratado, progredir para estase do intestino, edema da parede intestinal, isquemia seletiva da mucosa e necrose progressiva com eventual perfuração e peritonite séptica (Maxwell *et al.,* 2021). Os resultados podem ser ainda mais complicados por supercrescimento bacteriano intraluminal, íleo paralítico e hipoproteinemia (Maxwell *et al*., 2021).

1.2.2. Patologias gastrointestinais mais comuns na espécie canina

1.2.2.1. Patologias médicas mais comuns

As patologias gastrointestinais comuns em cães englobam uma variedade de condições que afetam o seu sistema digestivo, causando desconforto e potenciais complicações de saúde.

A gastrite, uma inflamação da mucosa do estômago, é uma condição comum que afeta cães de todas as idades e raças (Heilmann, 2019; Pressel, 2019). Pode ser aguda ou crónica e é caracterizada por sintomas como vómitos, dor abdominal e letargia (Heilmann, 2019; Pressel, 2019; Spillmann & Candido, 2019). A gastrite crónica é caracterizada por vómitos intermitentes com mais de 1-2 semanas de duração (Pressel, 2019). As causas da gastrite incluem indiscrição alimentar, intolerância alimentar não imunológica, reação adversa imunológica a alimentos (alergia alimentar), ingestão de substâncias irritantes (por exemplo, plantas, produtos de

limpeza) ou corpos estranhos (por exemplo, brinquedos, pedras, ossos, bolas de pelo), medicamentos (por exemplo, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides, certos antibióticos), toxinas (por exemplo, contaminantes alimentares, organofosforados, herbicidas, metais pesados), infeções (parasitárias, bacterianas, virais) ou doenças sistémicas (por exemplo, uremia, hepatopatia, hipoadrenocorticismo, acidose diabética) (Heilmann, 2019; Spillmann & Candido, 2019).

A gravidade dos sinais clínicos depende da causa subjacente, podendo até alguns animais ser assintomáticos (Heilmann, 2019).

Os pacientes geralmente apresentam vómitos, hiporexia ou anorexia, desidratação, hematémese e melena (se houver ulceração), podendo ser observada diarreia simultânea em alguns pacientes (Heilmann, 2019; Pressel, 2019).

A enterite, uma inflamação do intestino delgado, que tal como a gastrite é uma condição comum que afeta cães de todas as idades e raças, que pode ser aguda ou crónica (Boari, 2019; Ridyard, 2019). É caracterizada por sintomas como diarreia, vómitos, dor abdominal e desidratação (Boari, 2019). A enterite em cães pode ser causada por vários fatores, incluindo, agentes infeciosos como bactérias (por exemplo, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Clostridium* spp. e *E. coli*), vírus (por exemplo, parvovírus e coronavírus) e parasitas, mais comumente, helmintos (*Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala, Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina, Trichuris vulpis* e *Dipylidium* caninu) ou protozoários (coccidias e *Giardia)* (Boari, 2019; Ridyard, 2019).

Indiscrição dietética como a ingestão de alimentos estragados, lixo ou itens não alimentares é outra causa muito comum para esta patologia, tal como as alergias ou intolerâncias alimentares e a ingestão de substâncias toxicas, como produtos químicos, plantas ou medicamentos (Boari, 2019; Ridyard, 2019).

Diversas enteropatias crónicas são caracterizadas por sinais gastrointestinais persistentes ou recorrentes e, muito comumente, esses pacientes apresentam alterações inflamatórias na mucosa intestinal e, como tal, são abrangidos pelos termos genéricos de "Inflamatory bowel disease" (IBD) ou enteropatia inflamatória crónica (Ridyard, 2019). Tradicionalmente, estas são classificadas de acordo com o tipo de células inflamatórias predominantes (Ridyard, 2019). A enterite linfoplasmocítica é observada com mais frequência, seguida pela enterite eosinofílica sendo que as formas granulomatosas e neutrofílicas ocorrem com menor frequência (Ridyard, 2019). Historicamente, essas variações histopatológicas foram agrupadas sob o termo genérico de IBD, embora não se saiba se são variações do mesmo

problema e, histologicamente, não se assemelham à IBD em humanos (Ridyard, 2019). Além disso, os casos podem ser classificados pela sua resposta à terapia, como por exemplo, enteropatia responsiva a alimentos ou responsiva a antibióticos (Ridyard, 2019). Portanto, ao usar o termo IBD em gastroenterologia veterinária, este provavelmente deveria ser restrito à inflamação idiopática que responde apenas à imunossupressão, e é mais seguro usar o termo mais amplo de enteropatia inflamatória crónica (Ridyard, 2019).

Essas duas patologias mencionadas anteriormente muito comumente ocorrem juntas, resultando numa gastroenterite (Trotman, 2015).

No que diz respeito ao intestino grosso, este tal como o intestino delgado este pode desenvolver uma inflamação designada de colite, que pode ter como origem as mesmas causas que a enterite, anteriormente descritas (Boari, 2019; Kathrani, 2019; Ridyard, 2019).

Outra patologia muito comum nos cães é a pancreatite. A pancreatite aguda refere-se a uma inflamação do pâncreas com início súbito e pouca ou nenhuma alteração patológica permanente após a recuperação (Williams, 2019). A pancreatite crónica é uma doença inflamatória contínua caracterizada por alterações morfológicas irreversíveis (fibrose e atrofia), podendo levar a um comprometimento permanente da função (Williams, 2019). Embora nenhum sinal clínico específico seja patognomónico de pancreatite aguda, a condição frequentemente inclui sintomas mais pronunciados como letargia, perda de apetite, vómitos e dor abdominal, por vezes evidente através da "posição de orar" (Cridge, Twedt, Marolf, Sharkey & Steiner, 2021; Williams, 2019). Diarreia e náusea também podem estar presentes em alguns casos (Cridge *et al.,* 2021; Williams, 2019).

Por fim, outro grande grupo de patologias gastrointestinais são as neoplasias. Estas podem ser malignas ou benignas, sendo as malignas mais prevalentes e preocupantes devido à sua capacidade de invadir tecidos adjacentes e metastizar para outros órgãos (Worley, 2023).

As neoplasias do estômago dos cães são relativamente raras, mas quando ocorrem, a maioria é maligna, sendo o adenocarcinoma gástrico a mais comum (Mahoney, 2019; Spillmann & Candido, 2019; Worley, 2023). Outras neoplasias que comumente afetam o estômago incluem linfomas, leiomioma, leiomiossarcoma, mastocitoma, plasmocitoma extramedular, fibrossarcoma e tumor estromal gastrointestinal (GIST) (Mahoney, 2019; Spillmann & Candido, 2019; Worley, 2023).

Os sinais clínicos frequentemente associados a estas neoplasias incluem vómitos persistentes, perda de peso, anorexia, dor abdominal e, em casos de úlceras, hematémese (Worley, 2023). Devido ao comportamento invasivo destas neoplasias, o diagnóstico precoce é

crucial, mas os sinais muitas vezes só se manifestam em estágios avançados, dificultando o seu tratamento (Mahoney, 2019).

As neoplasias intestinais em cães podem afetar tanto o intestino delgado quanto o intestino grosso, sendo o linfoma intestinal um dos tipos mais comuns (Ridyard, 2019; Worley, 2023). Outras neoplasias incluem adenocarcinomas, leiomiossarcomas e GISTs (Ridyard, 2019; Worley, 2023). Os sinais clínicos são variados e incluem diarreia crónica, perda de peso, anemia e dor abdominal (Ridyard, 2019; Worley, 2023).

No pâncreas, o adenocarcinoma pancreático é uma neoplasia altamente agressiva e de difícil diagnóstico (Williams, 2019). Os sinais clínicos, como perda de apetite, vômitos e dor abdominal, são inespecíficos e muitas vezes confundidos com outras condições, como pancreatite (Williams, 2019).

1.2.2.2. Patologias cirúrgicas mais comuns

As cirurgias gastrointestinais em cães abrangem uma série de procedimentos que visam tratar vários distúrbios do sistema digestivo. Entre as mais realizadas estão aquelas direcionadas a condições específicas como a remoção de corpos estranhos (Cook, 2020).

As cirurgias de remoção de corpos estranhos gastrointestinais são bastantes comuns devido à tendência dos cães para ingerir objetos como brinquedos ou ossos (Cook, 2020; Di Palma *et al*., 2022). Estes corpos estranhos podem passar pelo trato GI sem apresentar sinais clínicos, ou podem causar lesões e ter impacto clínico, como nos casos com obstrução que levam a danos graves se não forem tratados de forma urgente (Di Palma *et al.,* 2022).

Gastrotomias e enterotomias são mais comumente realizadas para retirar corpos estranhos alojados no estômago e/ou no intestino respetivamente (Monnet, 2020; Mullen, Regier, Ellison & Londoño, 2020; Smeak, 2020a).

As enterectomias, que consistem em ressecção e anastomose intestinal, tornam-se necessárias em casos de problemas intestinais graves como isquemia, obstrução, e perfuração irreparável (Smeak & Monnet, 2020). Estas condições podem ser causadas também por corpos estranhos, neoplasias, abscessos, granulomas, trauma, invaginação, vólvulo ou torção, hérnia/estrangulamento, distúrbios neurológicos, ulceração/perfuração e malformações congénitas raras (Mullen *et al.,* 2020; Smeak & Monnet, 2020).

Este procedimento envolve a remoção cirúrgica da porção afetada do intestino e a anastomose de segmentos saudáveis para restaurar a função digestiva adequada (Mullen *et al*., 2020; Smeak & Monnet, 2020).

A dilatação volvo gástrica (DVG) é uma condição grave, caracterizada pelo deslocamento gástrico, rápido acúmulo de gás intragástrico e aumento da pressão intragástrica, levando à isquemia da parede gástrica com subsequente necrose da parede do estômago (Brunner *et al.,* 2024; Mazzaferro & Monnet, 2023). Além disso, a DVG pode levar à diminuição do retorno venoso e ao comprometimento da circulação sistémica tal como da função respiratória, devido à compressão da veia cava caudal e do diafragma, resultando em choque obstrutivo e danos a múltiplos órgãos (Brunner *et al.,* 2024; Mazzaferro & Monnet, 2023).

Em cães de raças grandes, a DVG está descrita como sendo a segunda principal causa de morte (Mazzaferro & Monnet, 2023). O objetivo da terapia é melhorar a circulação sistémica e o fluxo sanguíneo gástrico, por meio de ressuscitação com fluidoterapia intravenosa, descompressão gástrica e reposicionamento cirúrgico do estômago (Brunner *et al.,* 2024).

As taxas de recorrência do DVG podem chegar a 80% se a gastropexia cirúrgica não for realizada no momento da rotação gástrica (Mazzaferro & Monnet, 2023). O objetivo da gastropexia cirúrgica é criar uma adesão permanente do antro pilórico numa posição funcional à parede abdominal direita para prevenir a recorrência do volvo gástrico (Mazzaferro & Monnet, 2023; Smeak, 2020b).

1.2.3. Complicações mais comuns das patologias gastrointestinais

A gastrite, seja aguda ou crónica, pode resultar em desidratação significativa devido a vómitos frequentes (Spillmann & Candido, 2019). Se a condição for prolongada, pode levar à perda de peso e à desnutrição, uma vez que o cão pode desenvolver anorexia ou hiporexia (Spillmann & Candido, 2019). Em casos graves, úlceras gástricas podem causar hematemese e melena, complicando ainda mais o quadro (Spillmann & Candido, 2019).

Tal como a gastrite, uma enterite grave pode causar desidratação, desequilíbrios eletrolíticos e perda de peso devido a diarreias persistentes (Boari, 2019; Ridyard, 2019). Em casos de enterites infeciosas, como as causadas por parvovírus ou salmonela, a infeção pode-se espalhar pelo corpo, levando a sépsis, que pode ser potencialmente fatal (Boari, 2019). Enteropatias crónicas, podem resultar em lesões permanentes no intestino, dificultando a absorção de nutrientes e levando a uma malnutrição crónica e em certos casos hipoalbuminémias graves com consequente ascite e/ou edemas periféricos (Ridyard, 2019).

Em casos de colite crónica, o risco de desenvolver constipação crónica ou até mesmo obstipação (onde a passagem de fezes é impossível sem intervenção médica) aumenta, o que pode exigir intervenções cirúrgicas em casos extremos (Kathrani, 2019).

A pancreatite, especialmente se crónica, pode causar lesões irreversíveis no pâncreas (Williams, 2019). Isso pode levar à insuficiência pancreática exócrina, onde o pâncreas não consegue produzir enzimas digestivas suficientes, resultando em má digestão e absorção de nutrientes (Watson, 2015; Williams, 2019). A pancreatite crónica também pode aumentar o risco de diabetes *mellitus*, uma vez que o pâncreas também é responsável pela produção de insulina (Watson, 2015). Em casos agudos, a pancreatite pode levar a complicações graves, como choque, colapso e até morte, se não tratada prontamente (Cridge *et al.,* 2021; Williams, 2019).

As neoplasias do intestino podem causar complicações como obstrução intestinal e perfuração intestinal, levando a peritonite (inflamação do revestimento abdominal), que é uma emergência médica (Ridyard, 2019).

No que diz respeito a complicações cirúrgicas há que ter em mente que o trato GI cicatriza como qualquer outro tecido, de maneira ordenada, com uma fase inflamatória, uma fase de desbridamento, uma fase de granulação e uma fase de maturação (Monet & Smeak, 2020; Mullen *et al.,* 2020). No entanto, existem algumas características muito específicas do trato gastrointestinal que o diferenciam de outros tecidos no que diz respeito à cicatrização (Monet & Smeak, 2020).

O processo de cicatrização do trato GI não deve apenas restabelecer a integridade anatómica deste, mas também a sua função (Monet & Smeak, 2020). A cicatrização deve ocorrer com a formação mínima de cicatrizes e de estenoses que possam impedir a motilidade do trato GI (Monet & Smeak, 2020). Ou seja, a formação de aderências deve ser minimizada pois, embora rara em cirurgias de pequenos animais, pode deteriorar a motilidade gastrointestinal (Monet & Smeak, 2020). As aderências formam-se quando há uma combinação de vários fatores como isquemia, hemorragia, reação agressiva a corpo estranho, inflamação grave e infeção (Smeak & Monnet, 2020). O maneio atraumático dos tecidos, a manutenção dos tecidos intra-abdominais húmidos, a assepsia rigorosa e a hemostasia podem minimizar a formação de aderências (Smeak & Monnet, 2020).

Uma das complicações pós-operatórias mais comuns é a infeção do local cirúrgico (Hagihara *et al.,* 2020; Kolasiński, 2018). Apesar da técnica cirúrgica meticulosa e dos antibióticos peri-operatórios, as bactérias ainda podem infiltrar-se no local cirúrgico, levando a infeção e, consequentemente a, inflamação, dor e cicatrização retardada (Kolasiński, 2018;

Spåre, Ljungvall, Ljungvall & Bergström, 2021). Os veterinários devem monitorizar de perto a incisão cirúrgica à procura de sinais de infeção, como rubor, edema ou secreções, e intervir prontamente com a terapia antimicrobiana apropriada, se necessário (Kolasiński, 2018).

Outra complicação potencial é a deiscência de suturas, especialmente após enterectomias ou outros procedimentos envolvendo ressecção intestinal e anastomose (Smeak, 2020a; Smeak & Monnet, 2020). Isso ocorre quando a anastomose entre dois segmentos do intestino não cicatriza corretamente, levando à fuga de conteúdo intestinal na cavidade abdominal (Mullen *et al*., 2020). A fuga anastomótica pode resultar em peritonite, uma condição potencialmente fatal caracterizada por dor abdominal grave, letargia e sinais sistémicos de infeção (Mullen *et al*., 2020). O prolongamento das fases de cicatrização pode exacerbar esse risco (Mullen *et al.,* 2020). Fatores secundários, como respostas inflamatórias aumentadas, como as observadas em doenças inflamatórias intestinais, como o IBD ou fases proliferativas prejudicadas devido a deficiências nutricionais, caquexia ou hipoalbuminemia persistente, podem contribuir para uma cicatrização prolongada (Mullen *et al*., 2020; Smeak, 2020a; Smeak & Monnet, 2020). Entre esses fatores, a peritonite pré-existente destaca-se como um dos fatores de risco mais críticos (Smeak & Monnet, 2020). Além disso, vários tratamentos como corticosteroides, quimioterapia, radiação e a presença de neoplasias podem complicar ainda mais o processo de cicatrização (Mullen *et al*., 2020). O reconhecimento precoce e o tratamento agressivo são fundamentais para minimizar a morbidade e a mortalidade nos cães afetados, muitas vezes exigindo exploração cirúrgica, drenagem e outros cuidados de suporte intensivo, como antibioterapia (Mullen *et al.,* 2020).

Íleo paralítico pós-operatório, ou diminuição da motilidade GI, é outra complicação comum encontrada em cães submetidos a cirurgia GI (Hellstrom, Ziegler & Blikslager, 2021; Smeak, 2020a; Smeak & Monnet, 2020). Esta complicação pode-se manifestar como esvaziamento gástrico retardado, distensão abdominal, vómitos e anorexia (Chapman, Pericleous, Downey & Jayne, 2018). Esta complicação é frequentemente de natureza multifatorial, resultante da manipulação cirúrgica, anestesia, dor e distúrbios metabólicos (Chapman *et al.,* 2018; Hellstrom *et al.,* 2021). O tratamento geralmente envolve medidas de suporte, como fluidoterapia, controlo da dor e o uso criterioso de agentes pró-cinéticos para promover a motilidade gastrointestinal (Chapman *et al*., 2018).

Além disso, os cães submetidos as cirurgias gastrointestinais estão em risco de desenvolver complicações relacionadas ao seu estado nutricional (Mullen *et al*., 2020). Como mencionado anteriormente a ingestão inadequada de alimentos, má absorção e desnutrição

podem prejudicar a cicatrização de feridas, comprometer a função imunológica e prolongar a recuperação (Mullen *et al.,* 2020; Smeak & Monnet, 2020). O suporte nutricional, incluindo alimentação entérica e parental, conforme necessário, especialmente a primeira, é essencial para atender às demandas metabólicas aumentadas do corpo em cicatrização e promover resultados ótimos em pacientes pós-operatórios (Mullen *et al.,* 2020).

Em conclusão, as complicações pós-operatórias após cirurgia GI em cães podem ser diversas e desafiadoras de gerir. Os profissionais veterinários devem permanecer vigilantes quanto aos sinais de complicações e adotar uma abordagem proativa para sua prevenção, deteção precoce e tratamento (Kolasiński, 2018; Mullen *et al*., 2020). Ao fornecer cuidados perioperatórios abrangentes e estratégias de maneio individualizadas, os veterinários podem otimizar a recuperação e o prognóstico de longo prazo dos cães submetidos a cirurgia GI.

1.3. Marcadores de prognostico

No cenário em constante evolução da medicina moderna, a procura por diagnósticos mais precisos e tratamentos eficazes permanece fundamental (Costantini & Budillon, 2020; Fabretti *et al.,* 2020). Nesta procura, os biomarcadores de prognóstico destacam-se como ferramentas inestimáveis, oferecendo informações profundas sobre a progressão da doença, a resposta ao tratamento e os resultados do paciente (Costantini & Budillon, 2020; Fabretti *et al.,* 2020; Verdaguer, Saurí & Macarulla, 2017).

Um biomarcador é definido como "uma característica determinadora que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos ou respostas biológicas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas" (Perera, Skerrett-Byrne, Gibb, Nixon & Swegen, 2022). Esta definição classifica os biomarcadores em tipos como características moleculares, histológicas, radiográficas ou fisiológicas, dividindo-os em várias categorias (Myers, Smith & Turfle, 2017; Perera *et al.,* 2022).

Entre esses tipos de biomarcadores, existem os biomarcadores preditivos, que são usados para identificar indivíduos que provavelmente experimentarão um efeito favorável ou desfavorável de uma intervenção ou exposição específica (Myers *et al*., 2017). Ou seja, preveem a resposta ao tratamento, auxiliando na seleção de pacientes provavelmente beneficiados por terapias específicas enquanto poupam outros de potenciais toxicidades (Ballman, 2015; Costantini & Budillon, 2020; Myers *et al*., 2017; Verdaguer *et al.,* 2017).

Os biomarcadores prognósticos são usados para identificar a probabilidade de um evento clínico, recorrência ou progressão de uma doença, delineando resultados clínicos,

enquanto biomarcadores preditivos preveem a eficácia terapêutica, avançando coletivamente a medicina personalizada e refinando o cuidado ao paciente (Ballman, 2015; Costantini & Budillon, 2020; Myers *et al.,* 2017; Verdaguer *et al*., 2017).

Biomarcadores de suscetibilidade/risco indicam o potencial para o desenvolvimento de uma doença ou sensibilidade a uma exposição num indivíduo sem doença clinicamente aparente (Myers *et al*., 2017).

Um biomarcador de monitorização é um indicador medido ao longo do tempo para detetar mudanças na progressão ou gravidade de uma doença (Myers *et al*., 2017).

Biomarcadores farmacodinâmicos são usados para mostrar que ocorreu uma resposta biológica num indivíduo que foi intervencionado ou que foi exposto a algum medicamento (Myers *et al*., 2017).

Um biomarcador diagnóstico é usado para identificar indivíduos com uma doença ou condição de interesse, ou para definir um subconjunto específico da doença (Myers *et al*., 2017).

Por último, um biomarcador de segurança é utilizado para indicar a presença ou extensão da toxicidade relacionada a uma intervenção ou exposição (Myers *et al.,* 2017).

Essencialmente, os biomarcadores representam moléculas biológicas que oferecem informações sobre os processos da doença e as respostas ao tratamento (Verdaguer *et al*., 2017). Essas assinaturas moleculares, sejam elas genéticas, baseadas em proteínas ou derivadas de imagens, fornecem aos clínicos informações preditivas inestimáveis, revolucionando a forma como abordamos a saúde (Jeffery & Tivers, 2018; Verdaguer *et al*., 2017).

1.3.1. Vantagens dos biomarcadores de prognóstico

Uma das principais vantagens dos biomarcadores de prognóstico reside na sua capacidade de aprimorar a deteção precoce e o diagnóstico (Costantini & Budillon, 2020; Fabretti *et al*., 2020). Ao identificar mudanças moleculares subtis indicativas do início ou progressão da doença, esses biomarcadores permitem que os clínicos intervenham no estágio mais inicial possível, muitas vezes antes que os sintomas se manifestem (Fabretti *et al*., 2020). Essa intervenção precoce não apenas melhora os resultados do paciente, mas também abre portas para estratégias de tratamento mais direcionadas e personalizadas, otimizando a eficácia terapêutica enquanto minimiza os efeitos adversos (Šutić *et al*., 2021; Zhu & Tsao, 2014).

Além disso, estes biomarcadores desempenham um papel crucial na determinação de um prognostico, oferecendo informações valiosas sobre a trajetória da doença e a previsão de resultados (Costantini & Budillon, 2020; Fabretti *et al.,* 2020). Seja avaliando a probabilidade

de recorrência da doença, progressão ou resposta à terapia, esses biomarcadores capacitam os clínicos a elaborar planos de tratamento adaptados a pacientes individuais, promovendo uma abordagem mais precisa e centrada no paciente (Costantini & Budillon, 2020; Šutić *et al*., 2021). Ao estratificar os pacientes com base nos seus perfis moleculares, os profissionais médicos podem alocar recursos de forma mais eficiente, garantindo que aqueles com maior risco recebam o nível apropriado de monitorização e intervenção (Chon *et al*., 2023; Šutić *et al.,* 2021).

Além disso, no campo da pesquisa clínica, os biomarcadores de prognóstico servem como ferramentas indispensáveis para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos (Chon *et al*., 2023; Kang & Ahn, 2024; Wang *et al*., 2022). Ao identificar biomarcadores associados à resposta ou resistência ao tratamento, os pesquisadores podem acelerar o processo de descoberta de medicamentos, acelerando a tradução de terapias promissoras do laboratório para o paciente (Kang & Ahn, 2024). Além disso, os ensaios clínicos orientados por biomarcadores permitem uma recrutamento e seleção de pacientes mais eficientes, levando a resultados mais robustos e clinicamente significativos (Chon *et al*., 2023; Kang & Ahn, 2024). Em última análise, essa integração de dados de biomarcadores em ensaios clínicos tem o potencial de inaugurar uma nova era de medicina de precisão, onde os tratamentos são adaptados aos perfis moleculares únicos de cada paciente (Chon *et al*., 2023; Wang et al., 2022).

1.3.2. Desvantagens/inconvenientes dos biomarcadores

Os marcadores prognósticos prometem guiar decisões clínicas e melhorar os resultados dos pacientes, no entanto, a sua integração na prática clínica é dificultada por vários desafios (Jeffery & Tivers, 2018; Perera *et al.,* 2022).

Uma questão fundamental reside na origem dos supostos marcadores prognósticos. Muitos estudos, tanto em medicina veterinária quanto humana, derivam esses marcadores de dados retrospetivos, o que impõe certas limitações (Jeffery & Tivers, 2018). A composição da coorte de estudo pode não representar com precisão a população mais ampla de interesse, levando a possíveis prenoções (Jeffery & Tivers, 2018; Riley *et al*., 2003). Além disso, dentro da própria coorte de estudo, podem existir vieses de seleção, impactando a generalização dos resultados, por exemplo, as decisões de tratamento dentro do grupo de estudo, onde o marcador é identificado, podem ser influenciadas por vários fatores prognósticos conhecidos pelo clínico assistente, o que pode distorcer os resultados (Jeffery & Tivers, 2018).

Em medicina veterinária, os resultados de sobrevivência são frequentemente influenciados por fatores além da progressão natural da doença, como as decisões dos proprietários sobre a eutanásia, o que complica ainda mais a interpretação dos marcadores prognósticos (Fabretti *et al*., 2020; Rauserova-Lexmaulova, Vanova-Uhrikova & Rehakova, 2020).

Outra consideração crítica é a comparação usada para identificar o marcador prognóstico. Embora as comparações iniciais frequentemente envolvam grupos normais *versus* doentes, tais distinções podem carecer de relevância prática em ambientes clínicos do mundo real (Jeffery & Tivers, 2018). O verdadeiro valor de um marcador prognóstico reside na sua capacidade de diferenciar entre pacientes com apresentações clínicas semelhantes, mas prognósticos divergentes, proporcionando utilidade clínica adicional (Jeffery & Tivers, 2018).

Além disso, a significância estatística observada nas comparações estudadas nem sempre se traduz em resultados clinicamente significativos (Jeffery & Tivers, 2018). As análises estatísticas podem detetar diferenças entre grupos, mas essas diferenças podem não ser percetíveis ou acionáveis na prática clínica (Jeffery & Tivers, 2018). Essa disparidade destaca a importância de distinguir entre significância estatística e relevância clínica, garantindo que os marcadores prognósticos realmente melhorem o cuidado ao paciente (Jeffery & Tivers, 2018).

A integração de marcadores prognósticos em medicina veterinária apresenta tanto oportunidades quanto desafios, sendo que um dos principais desafios reside em traduzir a categorização prognóstica em estratégias de tratamento acionáveis (Jeffery & Tivers, 2018).

Em medicina humana, a identificação de marcadores prognósticos específicos frequentemente informa diretamente as decisões terapêuticas (Costantini & Budillon, 2020; Kang & Ahn, 2024; Wang *et al.,* 2022). No entanto, na prática veterinária, essa ligação entre marcadores prognósticos e terapia ainda é pouco estudada (Chon *et al.,* 2023; Jeffery & Tivers, 2018). Embora associações entre marcadores prognósticos e vários componentes analíticos, como níveis de colesterol, possam ser intrigantes para entender a patogénese da doença, muitas vezes, elas carecem de implicações diretas para a seleção do tratamento (Jeffery & Tivers, 2018).

Além disso, mesmo quando os marcadores prognósticos são identificados, o seu impacto nas decisões de tratamento pode não ser aparente. Por exemplo, em casos de hérnia de disco intervertebral toracolombar aguda em cães, avaliar a perceção de "dor profunda" não altera as abordagens de tratamento (Takahashi *et al.,* 2020). Essa discrepância entre

classificação prognóstica e seleção de tratamento pode limitar a utilidade prática dos marcadores prognósticos e até mesmo levar a resultados prejudiciais (Jeffery & Tivers, 2018).

Também, a natureza imperfeita da categorização prognóstica adiciona mais uma camada de complexidade. Os marcadores prognósticos raramente são 100% precisos, levando a classificações incorretas que podem afetar os resultados individuais dos pacientes (Jeffery & Tivers, 2018; Myers *et al*., 2017). Essa incerteza torna desafiante traduzir prognósticos de grupos em previsões significativas para pacientes individuais, deixando clínicos e proprietários com orientações limitadas para abordagens de tratamento personalizadas (Jeffery & Tivers, 2018).

Um exemplo que destaca as limitações do prognóstico baseada em marcadores é a medição do lactato sanguíneo em cães com DVG (Jeffery & Tivers, 2018). Embora altos níveis de lactato no sangue estejam associados a piores resultados em cães com DVG, prever resultados individuais de pacientes com base em níveis de lactato permanece incerto (Jeffery & Tivers, 2018; Rauserova-Lexmaulova *et al.,* 2020; Sharp, 2015). A aplicação descuidada do lactato como marcador prognóstico pode levar a decisões de eutanásia desnecessárias, destacando a importância da interpretação cuidadosa e comunicação das informações prognósticas para evitar influências indevidas nas decisões de tratamento (Jeffery & Tivers, 2018; Rauserova-Lexmaulova *et al.,* 2020).

Ou seja, os marcadores prognósticos têm o potencial de melhorar o cuidado ao paciente em medicina veterinária, no entanto, a sua integração eficaz requer uma consideração cuidadosa das suas limitações e implicações para as decisões de tratamento (Fabretti *et al*., 2020; Jeffery & Tivers, 2018; Myers *et al*., 2017).

1.3.3. Marcadores de prognostico mais utilizados em medicina veterinária

Em medicina veterinária são utilizados diversos marcadores de prognostico para diferentes patologias (Myers *et al*., 2017).

Esses biomarcadores são frequentemente usados individualmente ou em combinação com outras ferramentas de diagnóstico para avaliar o prognóstico e a resposta ao tratamento em medicina veterinária. No entanto, o seu uso pode variar dependendo da doença ou condição específica a ser tratada.

Em medicina veterinária, os parâmetros hematológicos servem como ferramentas inestimáveis para avaliar o estado de saúde e o prognóstico dos animais. Esses parâmetros abrangem uma variedade de componentes sanguíneos, incluindo glóbulos vermelhos, glóbulos

brancos e plaquetas, cada um oferecendo informações únicas sobre o estado fisiológico de um animal (Kritsepi-Konstantinou & Oikonomidis, 2016; Thrall, 2022b).

Os parâmetros analisados da linha vermelha, como o hematócrito, a concentração de hemoglobina e o volume globular, fornecem informações essenciais sobre a capacidade de transporte de oxigénio e a perfusão tecidual (Thrall, 2022a, 2022b). Em condições como a anemia, onde esses valores estão diminuídos, o prognóstico pode ser influenciado pela gravidade e pela causa subjacente da patologia (Thrall, 2022a).

As contagens e diferenciais de glóbulos brancos oferecem dados críticos sobre a função imunológica e a presença de inflamação ou infeção (Weiser, 2022). O aumento do número de certos tipos de glóbulos brancos, como neutrófilos, podem indicar infeções bacterianas agudas, enquanto eosinofilia pode sugerir condições alérgicas ou parasitárias (Kobayashi, Malachowa & DeLeo, 2018; Kritsepi-Konstantinou & Oikonomidis, 2016; Weiser, 2022). A monitorização desses parâmetros ao longo do tempo pode ajudar a avaliar a eficácia do tratamento e a progressão da doença (Kritsepi-Konstantinou & Oikonomidis, 2016; Weiser, 2022).

A contagem de plaquetas desempenha um papel crucial na monitorização da hemostasia e na formação de coágulos (Meinkoth, 2022). Baixas contagens de plaquetas (trombocitopenia) podem predispor os animais a distúrbios hemorrágicos, enquanto contagens altas podem indicar processos inflamatórios ou neoplásicos subjacentes (Meinkoth, 2022; Thrall, 2022c). Avaliar a função plaquetária juntamente com a contagem fornece uma imagem abrangente da capacidade de coagulação de um animal e auxilia na determinação do prognóstico (Meinkoth, 2022).

A monitorização regular desses parâmetros permite a deteção precoce de anomalias e intervenção oportuna, melhorando assim os resultados e a qualidade dos cuidados para os animais (Meinkoth, 2022; Thrall, 2022b; Weiser, 2022).

Em medicina veterinária, o lactato desempenha um papel crucial como biomarcador prognóstico, particularmente em situações de emergências e cuidados críticos (Reineke, 2015). O lactato é um subproduto do metabolismo anaeróbico e sua concentração no sangue serve como indicador de perfusão tecidual e oxigenação (Manosalva *et al.,* 2022; Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018a).

Patologias que levem a uma má perfusão tecidual e consequente privação de oxigénio, como choque ou sépsis, levam ao aumento da produção de lactato (Reineke, 2015; Rosenstein

et al., 2018a). Níveis elevados de lactato funcionam então como um marcador de hipoxia tecidual (Reineke, 2015; Rosenstein *et al*., 2018a, 2018b).

Em medicina veterinária, a medição dos níveis de lactato pode ajudar na avaliação da gravidade de uma condição e auxiliar na determinação do prognóstico do paciente (Reineke, 2015; Rosenstein *et a*l., 2018b). Altos níveis de lactato estão associados a taxas de mortalidade aumentadas em várias condições, incluindo trauma, sépsis e patologias gastrointestinais como DVG (Rosenstein *et al*., 2018b; Sharp, 2015).

A Creatina quinase (CK) é uma enzima encontrada predominantemente nas células musculares esqueléticas e cardíacas (Kittipeerapat, Fabian, Bernsen, Weydt & Castro-Gomez, 2023; Sagar *et al.,* 2021). Em medicina veterinária, os níveis de CK são frequentemente medidos para avaliar danos musculares, especialmente em condições como trauma, inflamação ou doença muscular (Cabral, Edding, Portocarrero & Lerma, 2020; Kittipeerapat *et al*., 2023; Taylor, 2017).

Níveis elevados de CK no sangue podem indicar danos musculares, e a extensão do aumento pode fornecer informações valiosas sobre a gravidade da condição (Taylor, 2017). Em casos de trauma ou lesão, como fraturas, contusões musculares ou inflamação muscular (miosite), os níveis de CK tendem a aumentar, refletindo o grau de dano muscular, auxiliando os veterinários a determinar a extensão da lesão e orientar decisões de tratamento (Cabral *et al.,* 2020; Taylor, 2017).

Além disso, a CK é utilizada no prognóstico de certas doenças, como miopatias ou distúrbios musculares, como a rabdomiólise (Cabral *et al.,* 2020; Pigeaud, de Veld & van der Lely, 2023). Monitorizar os níveis de CK ao longo do tempo permite aos veterinários acompanhar o progresso da doença e a eficácia do tratamento (Cabral *et al.,* 2020).

Os D-dímeros desempenham um papel importante como marcador prognóstico em medicina veterinária, especialmente em casos que envolvem distúrbios trombóticos e coagulação intravascular disseminada (CID) (Blois, 2017). O D-dímero é um produto de degradação da fibrina que está elevado na corrente sanguínea quando há fibrinólise em curso, que ocorre durante a quebra do coágulo (Han & Kim, 2022). Níveis elevados de D-dímeros indicam aumento da fibrinólise e formação e quebra contínua de coágulos, sugerindo a presença de trombos ou anormalidades na coagulação (Blois, 2017; Han & Kim, 2022).

Em medicina veterinária, os níveis de D-dímeros são frequentemente medidos para avaliar a presença e a gravidade de eventos trombóticos ou CID, que podem ocorrer

secundariamente a várias condições subjacentes, como sépsis, trauma, neoplasia ou doenças imunomediadas (Blois, 2017; DeClue, 2017; Ke, Liu, Wang & Lin, 2023; Piek, 2017).

Os D-dímeros podem então ajudar os veterinários a diagnosticar e monitorizar condições como tromboembolismos, trombose pulmonar e outros distúrbios vasculares em animais (Blois, 2017; Williams, 2017). A monitorização dos níveis de D-dímero ao longo do tempo permite aos veterinários acompanhar a progressão destes distúrbios trombóticos e ajustar as estratégias de tratamento de acordo (Blois, 2017).

1.4. Proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR), sintetizada no fígado, consiste em cinco subunidades idênticas formando um pentâmero de 120 kilodaltons (Covin & Steiner, 2022). Esta atua como uma proteína de fase aguda primária positiva, especialmente em cães, e desempenha um papel crucial tanto como modulador como marcador da inflamação inicial (Akkececi *et al*., 2019; Cagnasso *et al.,* 2023; Covin & Steiner, 2022; Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al*., 2020; Trub, Bush, Paek & Cuff, 2021). A sua concentração no soro aumenta em proporção direta ao nível inflamatório dentro do corpo, refletindo a magnitude da inflamação, os seus níveis circulantes aumentam rapidamente em resposta a citocinas pró-inflamatórias, e o fígado elimina a PCR assim que a causa subjacente da inflamação seja resolvida (Covin & Steiner, *2022; Fabretti et al.*, 2020; Gori *et al.,* 2020; Liu, Gao, Liang & Liang, 2023). A sua concentração aumenta 4 a 6 horas após um estímulo inflamatório e atinge o seu pico máximo dentro de 24 a 48 horas, alcançando níveis significativamente acima dos seus intervalos normais (até 100 a 1000 vezes maior) e normalizando-se tipicamente dentro de um a dois dias após o cessar do estímulo (Fabretti *et al.,* 2020). Em cães saudáveis, os níveis de PCR estão normalmente abaixo de 1 mg/L (IDEXX Laboratories, 2024).Importante salientar que o aumento da PCR muitas vezes precede alterações nas contagens de leucócitos, permitindo o reconhecimento precoce de patologias subclínicas e auxiliando na determinação de um prognóstico (Fabretti *et al.,* 2020). Concentrações séricas elevadas de PCR têm sido associadas a taxas de mortalidade aumentadas em cães, com um prognóstico positivo associado à normalização dos níveis de PCR (Cagnasso *et al.,* 2023; Fabretti *et al.,* 2020; Llop-Talaveron *et al.,* 2018).

Tanto em medicina humana como em medicina veterinária, a PCR funciona como um marcador não específico para a inflamação e a gravidade da doença (Cagnasso *et al.,* 2023; Covin & Steiner, 2022; Ruggerone *et al*., 2021). Em cães, a PCR é frequentemente utilizada para avaliar cães com doenças gastrointestinais (Cagnasso *et al.,* 2023; Covin & Steiner, 2022).

Estudos em cães têm demonstrado concentrações elevadas de PCR em casos de doença inflamatória intestinal, enteropatia perdedora de proteínas (EPP), pancreatite aguda, infeções por parvovírus, doenças hepáticas e abdómen agudo, com níveis mais elevados de PCR associados a um maior risco de mortalidade (Cagnasso *et al*., 2023; Covin & Steiner, 2022).

Vários estudos em humanos relataram que maiores níveis sanguíneos de PCR representam um bom fator preditivo para complicações pós-operatórias em cirurgia colorretal (Paliogiannis *et al*., 2021; Yeung, Peterknecht, Hajibandeh, Hajibandeh & Torrance, 2021). No entanto, Paliogiannis *et al*., 2021 demonstrou que medir a PCR no pós-operatório foi útil como um preditor negativo de complicações em cirurgias colorretais, mas não foi vantajoso como um preditor positivo. Concentrações altas da PCR no pós-operatório são específicos, mas não sensíveis a complicações inflamatórias, ou seja, níveis baixos da PCR conseguem ajudar a definir pacientes com baixas probabilidades de desenvolverem complicações *(Paliogiannis et al.,* 2021).

A PCR também tem sido amplamente utilizada como marcador para a septicemia em cães devido à sua resposta na fase aguda em várias condições inflamatórias, incluindo infeções, doenças imunomediadas, neoplasias e mais (Llop-Talaveron *et al*., 2018; Ruggerone *et al*., 2021).

No entanto, é importante reconhecer que, embora a PCR seja valiosa para avaliar a inflamação objetivamente, tratando-se de um marcador de inflamação moderadamente preciso (Paliogiannis *et al*., 2021), ela carece de especificidade como teste diagnóstico para qualquer doença específica, uma vez que os níveis de PCR podem aumentar em várias condições inflamatórias e também em condições não inflamatórias (Covin & Steiner, 2022; Ruggerone *et al.,* 2021).

1.5. Albumina

A albumina (ALB), principalmente sintetizada no fígado, é a proteína plasmática mais abundante tanto em humanos como em animais e desempenha um papel crucial em vários processos fisiológicos (Fabretti *et al*., 2020; Pompili, Zaccherini, Baldassarre, Iannone & Caraceni, 2023).

A sua função primária é o transporte de substâncias essenciais como nutrientes, hormonas, metabólitos e pigmentos através do sangue e dos tecidos (Fabretti *et al*., 2020). Além disto, apresenta um papel fundamental na manutenção da pressão oncótica coloidal, sendo responsável por 75% da pressão oncótica do sangue (Mazzaferro & Edwards, 2020; Pompili *et*

al., 2023). Participa também na regulação do equilíbrio ácido-base e na eliminação de radicais livres e de resíduos (Mazzaferro & Edwards, 2020).

No entanto, os níveis de ALB são dinâmicos e podem ser influenciados por vários fatores, incluindo inflamação e estado nutricional (Cagnasso *et al.,* 2023; Glapa-Nowak *et al.,* 2022; Paliogiannis *et al.,* 2021; Sant'Ana *et al*., 2023). A ALB é classificada como uma proteína aguda de fase negativa, ou seja, durante processos inflamatórios, o nível sérico de albumina diminui, devido a uma diminuição da sua produção pelo fígado durante o processo inflamatório e secundário à síntese de citocinas (Akkececi *et al.,* 2019; Fabretti *et al*., 2020; Gori *et al*., 2020; Header *et al*., 2022; Liu *et al.,* 2023; Llop-Talaveron *et al*., 2018; Paliogiannis *et al*., 2021)

A albumina canina é aproximadamente 79,3% estruturalmente homóloga à albumina humana e mesmo entre diferentes raças de cães, parece haver pequenas variações no sequenciamento genético desta, o que pode resultar em variações na capacidade de ligação a fármacos (Mazzaferro & Edwards, 2020).

A hipoalbuminemia tem várias causas (Tabela A1), incluindo produção reduzida devido à síntese prioritária de outras proteínas e reservas de nutrientes insuficientes para a sua produção hepática (Conner, 2017; Header *et al.,* 2022; Mazzaferro & Edwards, 2020). Além disso, a sua perda para cavidades corporais ou de exsudados de feridas, disfunção glomerular renal, doenças gastrointestinais e diluição sanguínea devido à infusão de coloides naturais e sintéticos também contribuem para a esta condição (Mazzaferro & Edwards, 2020).

Em medicina veterinária, a hipoalbuminemia, definida como níveis séricos de albumina abaixo de 3,0 g/dL (30 g/L), é uma complicação comum observada em cães e gatos gravemente doentes e está associada a diversos resultados adversos, incluindo cicatrização de feridas comprometida, diminuição da ligação de fármacos e aumento do risco de complicações cirúrgicas (Conner, 2017; Mazzaferro & Edwards, 2020).

O estudo realizado por Fabretti *et al.,* (2020) demonstrou que, apesar de algumas variações observadas entre diferentes intensidades de doença, os baixos níveis de albumina geralmente indicam a presença de doença sistémica, não sendo capazes de distinguir doenças graves de moderadas, mas que a hipoalbuminemia está associada a uma maior probabilidade de mortalidade, especialmente em casos críticos.

Essa diminuição na albumina serve então como um marcador sensível de morbidade e mortalidade, bem como um indicador da duração da hospitalização tanto em medicina humana como em veterinária (Fabretti *et al*., 2020; Pompili *et al*., 2023).

À medida que uma doença se torna mais grave, a concentração de albumina no sangue diminui, indicando um pior prognóstico (Fabretti *et al*., 2020; Header *et al*., 2022; Schmitz, Gow, Bommer, Morrison & Mellanby, 2019). A hipoalbuminemia grave, que é definida como níveis séricos de ALB < 2,0 g/dL (20 g/L), pode levar à instabilidade vascular e comprometer várias funções fisiológicas, necessitando de identificação e tratamento rápidos (Conner, 2017; Schmitz *et al*., 2019). Os efeitos adversos da hipoalbuminemia geralmente não são observados até que se torne grave e muitos, se não a maioria, dos pacientes com hipoalbuminemia não apresentarão quaisquer sinais facilmente identificáveis atribuíveis à baixa pressão oncótica até que a albumina se apresente abaixo dos 2,0 g/dL (Conner, 2017). Sinais clínicos como edemas periféricos, ascite e derrame pleural são indicativos de hipoalbuminemia grave, embora não sejam específicos e exijam investigação adicional para confirmação (Conner, 2017).

O glicocálice endotelial é uma camada complexa de carboidratos composta por proteoglicanos, glicoproteínas e outras moléculas ligadas à superfície endotelial (Aldecoa, Llau, Nuvials & Artigas, 2020; Reitsma *et al*., 2007). Este desempenha um papel crucial na homeostase vascular, regulando a permeabilidade vascular, a adesão celular e sendo uma grande proteção contra o stress oxidativo (Aldecoa *et al.,* 2020; Reitsma *et al*., 2007).

A albumina, por sua vez, interage intimamente com o glicocálice, contribuindo para sua integridade e estabilidade, mantendo a pressão oncótica plasmática e transportando moléculas bioativas, que possuem efeitos protetores endoteliais (Aldecoa *et al*., 2020). Atua também como sequestradora de radicais livres e possui propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias (Aldecoa *et al.,* 2020).

Nas doenças inflamatórias gastrointestinais, há degradação do glicocálice devido ao aumento de citocinas inflamatórias e atividade de enzimas proteolíticas. Isso leva a um aumento da permeabilidade vascular e exacerbação da migração leucocitária, promovendo um maior stress oxidativo e uma resposta inflamatória excessiva (Reitsma *et al*., 2007; Sawashita *et al.,* 2023).

Simultaneamente, os níveis séricos de albumina frequentemente diminuem devido à perda intestinal e ao aumento da inflamação, comprometendo ainda mais a integridade do glicocálice e a microcirculação, aumentando o dano tecidual (Kong *et al*., 2019).

Em contextos cirúrgicos, a albumina circulante emergiu como um indicador sensível de stress e um potencial preditor de complicações pós-operatórias (Mazzaferro & Edwards, 2020; Paliogiannis *et al*., 2021). Baixos níveis de albumina têm sido associados à desnutrição, o que pode contribuir para o desenvolvimento de complicações após a cirurgia em humanos

(Paliogiannis *et al*., 2021). Além disso, o stress cirúrgico desencadeia uma diminuição nos níveis de ALB sérica devido ao aumento da permeabilidade capilar, especialmente evidente após cirurgias intestinais (Mazzaferro & Edwards, 2020). A hipoalbuminemia, foi identificada como um fator de risco independente para mortalidade e morbilidade pós-operatórias, bem como complicações específicas como o aumento do risco de deiscência do local cirúrgico gastrointestinal, devido a danos anastomóticos, complicações pulmonares, urológicas e de cicatrização de feridas (Mazzaferro & Edwards, 2020; Paliogiannis *et al*., 2021).

1.6. Rácio Proteína C-reativa/Albumina

O rácio proteína C-reativa/albumina (Rácio PCR/ALB) tem recebido significativa atenção na investigação médica, especialmente nos domínios da inflamação, oncologia e cuidados críticos (Fabretti *et al*., 2020; Glapa-Nowak *et al*., 2022; Gori *et al*., 2020; Header *et al.*, 2022). Este rácio combina a informação de dois biomarcadores cruciais, a proteína C-reativa e a albumina, ambos desempenhando papéis importantes na resposta do corpo à inflamação e doença (Akkececi *et al*., 2019; Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al.,* 2020). A PCR, uma proteína de fase aguda, tende a aumentar durante estados inflamatórios, enquanto a ALB, uma proteína de fase aguda negativa e marcador nutricional, tipicamente diminui (Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al.,* 2020).

O rácio PCR/ALB é calculado dividindo o nível sérico de PCR pelo nível sérico de ALB (Akkececi *et al*., 2019). Esta relação reflete o equilíbrio entre inflamação e nutrição, fornecendo uma avaliação mais abrangente da condição do paciente, do que utilizando cada variável individualmente (Akkececi *et al*., 2019; Fabretti *et al.,* 2020; Jia-min, Wei, Ye & Xiang-tao, 2022; Sant'Ana *et al*., 2023; Sonsöz *et al*., 2023). Assim, o rácio PCR/ALB serve como um índice que se correlaciona positivamente com a intensidade da inflamação (Gori *et al*., 2020).

Segundo Fabretti *et al.,* (2020), o intervalo de referência do rácio PCR/ALB para normalidade em cães é de 0,36 a 0,60.

Estudos em diversas disciplinas médicas humanas e veterinárias, a maior parte destes em medicina humana, têm elucidado a importância prognóstica do rácio PCR/ALB, onde rácios elevados têm consistentemente sido associados a piores resultados e taxas de mortalidade aumentadas em condições como neoplasias, sépsis, pancreatite aguda e doenças críticas (Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al*., 2020; Header *et al*., 2022; Jia-min *et al.,* 2022; Liu *et al*., 2023; Llop-Talaveron *et al*., 2018). No entanto, a utilidade deste rácio estende-se para além do prognóstico, este também tem surgido como um marcador sensível para avaliar a gravidade e

atividade da doença, muitas vezes ultrapassando a capacidade preditiva da PCR ou ALB isoladamente (Fabretti *et al*., 2020).

Na prática clínica, o rácio PCR/ALB é uma ferramenta inestimável para a estratificação de risco e orientação do tratamento, a sua simplicidade e eficácia custo-benefício tornam-na uma opção atrativa para clínicos em busca de marcadores de prognósticos precoces, especialmente em cenários onde a intervenção rápida é imperativa (Fabretti *et al*., 2020).

Além disso, o papel do rácio PCR/ALB na previsão da resposta ao tratamento e duração da hospitalização tem sido cada vez mais reconhecidos, com estudos a demonstrar uma correlação positiva entre rácios elevados e hospitalizações prolongadas, especialmente em casos de doenças moderadas a graves (Fabretti *et al.,* 2020).

Pesquisas recentes destacaram a utilidade do rácio PCR/ALB no diagnóstico e monitorização de doenças infeciosas/inflamatórias, por exemplo, em pacientes com sépsis e pancreatites agudas, e níveis elevados do rácio têm sido associados a uma maior gravidade da doença e mortalidade, enfatizando o seu potencial como indicador prognóstico (Gori *et al.,* 2020; Header *et al*., 2022; Liu *et al*., 2023).

Além disso, o rácio PCR/ALB tem mostrado ser promissor em oncologia como um marcador prognóstico (Fabretti *et al*., 2020; Header *et al.,* 2022; Llop-Talaveron *et al.,* 2018). Em certos tipos de neoplasias como adenocarcinoma pulmonar, carcinoma nasofaríngeo, cancro pancreático e cancro do cólon foi demonstrado uma associação entre níveis elevados do rácio e prognóstico desfavorável, indicando a sua utilidade potencial na orientação de decisões terapêuticas e monitorização da progressão da doença (Jia-min *et al.,* 2022; Llop-Talaveron *et al.,* 2018).

Vários estudos, tanto em medicina humana como veterinária, demonstraram a correlação entre um rácio PCR/ALB alto e maiores taxas de mortalidade em diversas condições médicas (Gori *et al*., 2020; Jia-min *et al.,* 2022; Liu *et al*., 2023; Park *et al*., 2018). No entanto no estudo realizado por Fabretti *et al*. (2020), este demonstrou que o rácio PCR/ALB não é um marcador sensível de mortalidade durante o período de hospitalização, porém a albumina sérica provou-se ser mais eficaz em cães com doenças críticas nesse contexto.

No entanto, na medicina veterinária, a precisão diagnóstica do rácio PCR/ALB para prever a mortalidade apenas em emergências gastrointestinais não foi avaliada. Portanto, no presente estudo, pretendeu-se investigar se um rácio PCR/ALB mais elevado é uma ferramenta diagnóstica para prever mortalidade em cães com emergências gastrointestinais.

Adicionalmente, também se pretendeu comprar o seu desempenho diagnóstico com PCR e ALB isoladas.

2. Material e métodos

2.1. Coleção de dados

Este estudo foi realizado de acordo com a legislação nacional e aprovado pela Comissão de Ética e Bem-Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lusófona (22-2023). O consentimento informado foi obtido dos proprietários de todos os pacientes.

O cálculo do tamanho da amostra *a priori* foi realizado utilizando o programa estatístico G*Power 3.1.9.7. Com um valor de alfa de 0,05, um "odds ratio" (OR) de 2,33 e um poder de 80%, foi necessário um mínimo de 52 amostras para avaliar a PCR, ALB e o rácio PCR/ALB como preditores de mortalidade.

Os dados foram recolhidos de cães admitidos devido a emergências gastrointestinais em 3 centros de atendimento médico veterinários (Hospital Veterinário da Lusófona, AniCura Atlântico Hospital Veterinário e a clínica Alcabideche Vet), no período compreendido entre 1 de setembro de 2023 e 31 de março de 2024.

Foi considerada uma emergência gastrointestinal qualquer situação em que, após a manifestação de alguns dos sintomas gastrointestinais previamente descritos (ponto 1.2.1) e a realização de exames complementares de diagnóstico (como radiografias, ecografias abdominais e/ou análises hematológicas), o animal tenha sido diagnosticado com uma patologia gastrointestinal, quer de origem médica ou cirúrgica, cujo grau de gravidade exigisse a sua hospitalização.

Foram recolhidas duas amostras de sangue de cada animal, a primeira na admissão (n=26) e a última antes do animal receber alta ou morrer (n=26). Foram recolhidos dados demográficos e clínicos, incluindo sexo, idade, raça, motivo da hospitalização, procedimentos cirúrgicos e/ou médicos realizados, duração da hospitalização (em dias), evolução pós-operatória e desfecho clínico (alta ou morte).

Foram incluídos pacientes admitidos para tratamento médico ou cirúrgico de emergências gastrointestinais.

Animais sem exames laboratoriais de sangue, incluindo ALB e PCR na admissão ao hospital e na alta ou óbito, foram excluídos. Outros critérios de exclusão incluíram animais com desidratação clínica superior a 8%, animais com dispneia, epilepsia, ou com peso inferior a 2 kg, e animais com nefropatias, proteinúria ou doenças hepáticas relacionadas com cirrose. Cães

eutanasiados por razões não relacionadas com o tratamento da emergência gastrointestinal ou por razões financeiras foram excluídos da análise estatística.

O sangue utilizado para a realização das análises neste estudo foi coletado da veia jugular e armazenado em tubos de soro (2 mL), sendo imediatamente centrifugado a 1500 x g durante 10 minutos, e o soro posteriormente separado foi armazenado a -80°C até à sua análise.

As análises de PCR e ALB no soro foram realizadas simultaneamente em cada amostra no analisador de química clínica respons® 920 (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemanha) no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Lusófona - Centro Universitário Lisboa. Foi utilizado um ensaio imunoturbidimétrico específico para a espécie canina para a PCR (Gentian Canine CRP Immunoassay, Gentian AS, Moss, Noruega) e um teste fotométrico utilizando verde de bromocresol para a ALB canina (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemanha), seguindo os padrões de calibração e controlo do fabricante. O rácio PCR/ALB foi calculado dividindo o valor de PCR (mg/dL) pelo valor de ALB (g/dL).

2.2. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software informático Jamovi, versão 2.5.3 (https://www.jamovi.org). Todos os resultados foram expressos como média ((média ± desvio padrão (DP)) ou mediana e percentagem (%). A normalidade da distribuição das variáveis numéricas contínuas foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk. As diferenças estatísticas entre os desfechos clínicos (óbito ou alta) foram comparadas utilizando o teste t Student ou o teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

As correlações entre variáveis foram obtidas utilizando a correlação de Pearson ou a correlação de Spearman, conforme apropriado.

A capacidade dos parâmetros estudados para prever desfechos clínicos negativos (morte) foi analisada utilizando a análise da curva ROC (do inglês “receiver operating characteristics”). Os valores “cut-off” ótimos que maximizam a sensibilidade e a especificidade foram calculados. Os resultados da área sob a curva (AUC do inglês “area under curve”) representaram a precisão geral dos testes realizados: 0,91-1,00 (excelente), 0,81-0,90 (bom), 0,71-0,80 (moderado), 0,61-0,70 (fraco) e 0,51-0,60 (falha). A análise de regressão logística binária foi utilizada para avaliar as associações independentes da PCR, ALB e do rácio PCR/ALB com a mortalidade. O nível de significância foi definido em $p < 0,05$.

3. Resultados

Um total de 26 cães foram incluídos neste estudo. Destes, 11 (42,3%) eram machos e 15 (57,7%) eram fêmeas de 12 raças diferentes. A idade média foi de 5,5±4 anos e o número médio de dias de hospitalização foi de 3,5±2,7. Sete (27%) cães eram de raça indeterminada e 19 (73%) eram de raça pura. Relativamente aos motivos de hospitalização, 1 (3,9%) cão tinha pancreatite, 15 (57,7%) corpo estranho intestinal, 2 (7,7%) neoplasia intestinal, 3 (11,4%) gastroenterite, 2 (7,7%) gastroenterite hemorrágica aguda, 2 (7,7%) volvo intestinal e 1 (3,9%) intussusceção. Quanto ao tratamento, 6 (23%) cães foram tratados medicamente e 20 (77%) foram tratados cirurgicamente. Em relação ao desfecho clínico, 9 (34,6%) cães morreram e 17 (65,4%) tiveram alta. Na Tabela 4 é possível visualizar o motivo de hospitalização de cada animal juntamente com o respetivo tempo de hospitalização, desfecho cínico e valores médios de PCR, ALB e rácio PCR/ALB.

Tabela 4 - Motivo de hospitalização, tempo de hospitalização, desfecho clínico e valores médios da PCR, ALB e rácio PCR/ALB de cada animal

Animal	Motivo de hospitalização	Tempo de hospitalização (dias)	Desfecho clínico	PCR (mg/dl)	ALB (g/dl)	PCR/ALB
1	Pancreatite	5	Morte	4	3,1	1,29
2	CE intestinal	4	Morte	3,65	3,4	1,07
3	Neoplasia intestinal	2	Morte	7,88	2	3,94
4	Gastroenterite	2	Alta	1,06	2,3	0,46
5	Gastroenterite	5	Morte	23,2	2,97	7,85
6	Gastroenterite	3	Alta	3,4	2,14	1,22
7	CE intestinal	2	Alta	2,42	2,7	0,89
8	CE intestinal	3	Alta	8,85	2,5	3,6
9	CE intestinal	3	Alta	4,48	2,03	2,23
10	GHA	1	Morte	14,19	4,5	3,15
11	GHA	4	Alta	3,14	1,48	1,66
12	CE intestinal	2	Alta	1,62	2,67	0,8
13	CE intestinal	1	Alta	0,39	3,3	0,12
14	Volvo intestinal	1	Morte	9,66	2,1	4,6
15	CE intestinal	2	Alta	9,04	3,23	2,73
16	Neoplasia intestinal	2	Alta	5,74	2,8	2,22
17	CE intestinal	13	Alta	9,72	2,1	4,89
18	CE intestinal	1	Morte	10,33	1,65	5,85
19	CE intestinal	8	Alta	5,59	2,63	2,18
20	Volvo intestinal	2	Alta	5,84	2,43	2,46
21	CE intestinal	1	Morte	11,24	2,7	4,16
22	CE intestinal	7	Alta	4,15	3	1,28
23	CE intestinal	5	Morte	11,66	3,05	3,9
24	CE intestinal	4	Alta	5,51	3,2	1,82
25	Intussusceção	3	Alta	1,29	2,55	0,52
26	CE intestinal	4	Alta	11,07	2,75	4,03

PCR – proteína C reativa, ALB – albumina, PCR/ALB – rácio PCR/ALB, CE – corpo estranho, GHA – gastroenterite hemorrágica aguda

Na Tabela 5, é possível observar que os valores médios da PCR, ALB e do rácio PCR/ALB no sangue foram mais elevados em animais com desfecho negativo (morte) em comparação com animais com desfecho positivo (alta).

Tabela 5 - Comparação dos valores médios ± DP de PCR, ALB e do rácio PCR/ALB no soro dos dois desfechos (morte ou alta).

Parâmetro	**Desfecho clínico**		**Valor p**
	Morte	Alta	
PCR (mg/dl)	12.4± 6.8	4.23± 3.8	<0.001
ALB (g/dl)	2.93± 0.8	2.68± 0.63	0.288
PCR/ALB	4.4± 2.3	1.7± 1.6	<0.001

PCR - proteína C reativa; ALB - albumina; PCR/ALB – rácio PCR/ALB

As correlações entre os biomarcadores foram fracas entre a PCR e a ALB (r = 0,051; p=0,737) e entre ALB e o rácio PCR/ALB (r = -0,182; p=0,225). No entanto, foi observada uma boa correlação entre a PCR e o rácio PCR/ALB (r = 0,953; p=0,001) (Figura 2).

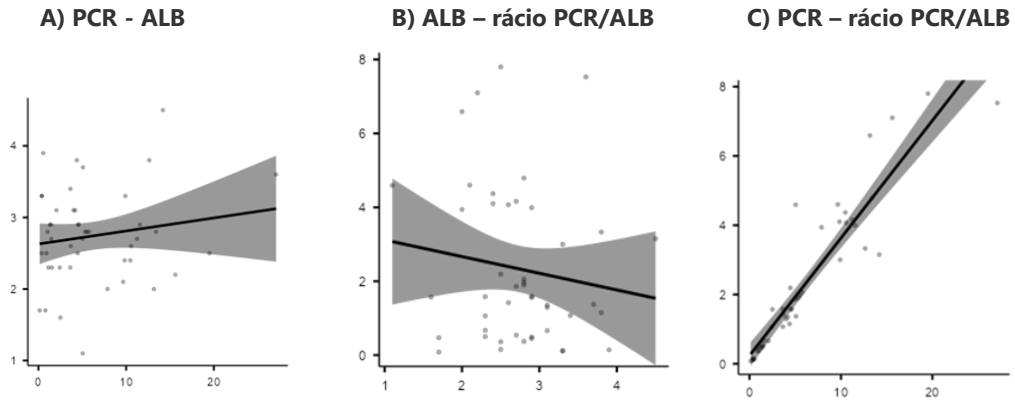

Figura 2 - Correlações entre os biomarcadores no estudo.

Na análise da curva ROC (Figura 3), o "cut point" ótimo de PCR > 5,76 mg/dL mostrou uma boa capacidade de prever a morte, a ALB não demonstrou capacidade de prever a morte, e um rácio PCR/ALB > 3 mostrou uma boa capacidade de prever a morte. A AUC foi de 0,857 para a PCR, 0,569 para a albumina, e 0,834 para o rácio PCR/ALB (Figura 3 e Tabela 6).

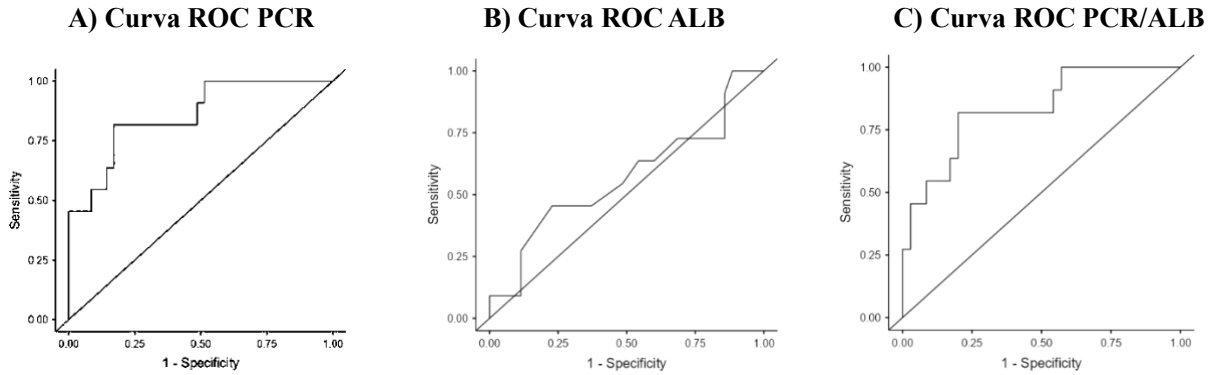

Figura 3 - Curvas ROC da PCR, ALB e rácio PCR/ALB. A Área Sob a Curva (AUC) é utilizada para prever desfechos negativos (morte).

Tabela 6 - Resultados da análise ROC dos 3 biomarcadores como preditores de morte

Biomarcador	Cut point	AUC (IC 95%)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
PCR	5.76 mg/dl	0.865 (0.753- 0.977)	81.82 (48.22-97.72)	80 (63.3-91.56)
ALB	3.1g/dl	0.590(0.426- 0.755)	45.45(16.75-76.62)	77.14(59.86-89.58)
PCR/ALB	3	0.841(0.723- 0.960)	81.82(48.22-97.72)	80(63.06-91.56)

PCR - proteína C reativa; ALB - albumina; PCR/ALB - rácio PCR/ALB; AUC - *área sob a curva;* IC - intervalo de confiança;

Foi realizada uma regressão logística binária para avaliar ainda mais a capacidade dos biomarcadores de prever a morte dos animais. Verificou-se que a PCR estava independentemente associada à morte (*odds ratio*, OR: 1,37337; IC 95%: 1,2943-1,671), que a ALB não estava associada à morte, e o rácio PCR/ALB estava associado à morte (OR: 1,9538; IC 95%: 1,27324-2,998).

4. Discussão

A avaliação do rácio entre a PCR e a ALB como preditor de mortalidade em emergências gastrointestinais demonstrou ser uma ferramenta promissora na prática veterinária. O presente estudo procurou examinar a validade e a precisão deste rácio em animais internados com emergências gastrointestinais, e os resultados evidenciam o potencial deste marcador como preditor de desfecho clínico negativo, nomeadamente a mortalidade.

Os resultados deste estudo mostram que tanto a PCR isolada quanto o rácio PCR/ALB podem ser utilizados como biomarcadores séricos para prever a mortalidade em emergências gastrointestinais. Estes biomarcadores poderão constituir uma ferramenta valiosa para avaliar de forma precisa o prognóstico de cães com emergências gastrointestinais.

Os biomarcadores são ferramentas cruciais na medicina moderna, pois permitem aos clínicos prever o prognóstico e ajustar as abordagens terapêuticas com base nos dados fisiopatológicos subjacentes. Vários biomarcadores sanguíneos têm sido estudados como indicadores prognósticos precoces em medicina humana (Paliogiannis *et al*., 2018, 2020, 2021) e em medicina veterinária (Cagnasso *et al*., 2023; Covin & Steiner, 2022; Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al*., 2020), especialmente aqueles ligados à inflamação sistémica. Entre eles, a PCR sérica, sendo esta uma proteína de fase aguda que aumenta em resposta à inflamação e infeções, e a ALB, uma proteína plasmática negativa de fase aguda que tende a diminuir durante períodos de inflamação, têm sido extensivamente estudadas em medicina humana e veterinária (Cagnasso *et al.,* 2023; Covin & Steiner, 2022; Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al*., 2020; Paliogiannis *et al*., 2021).

A precisão diagnóstica da PCR e da ALB isoladamente é limitada, sendo que novos biomarcadores de inflamação sistémica estão a ser investigados (Fabretti *et al.,* 2020; Gori *et al.*, 2020; Paliogiannis *et al.,* 2021). Um dos índices mais promissores em investigação é o rácio PCR/ALB (Fabretti *et al*., 2020; Gori *et al.,* 2020; Paliogiannis *et al*., 2021).

Em medicina humana, o rácio PCR/ALB mostrou que proteínas de fase aguda circulantes, como a PCR ou a ALB, estão associadas a uma resposta inflamatória sistémica relacionada com a cirurgia, e que o rácio é mais fiável para refletir complicações relacionadas com o stress cirúrgico do que os seus componentes isolados (Paliogiannis *et al*., 2021). Este padrão também foi observado em cães, onde o rácio PCR/ALB foi um marcador mais fiável no que diz respeito à gravidade da doença (Fabretti *et al.,* 2020).

A ALB tende a diminuir em pacientes com má nutrição ou stress cirúrgico, e a hipoalbuminemia é considerada um fator de risco para morbilidade e mortalidade pós-operatória em cirurgias oncológicas gastrointestinais humanas (Anandan, Hassan & Mathew, 2017; Fuhrman, Charney & Mueller, 2004; Paliogiannis *et al*., 2021; Shimura *et al*., 2018; Sung *et al*., 2004). Contudo, este padrão esperado não foi observado no nosso estudo.

Os níveis médios de ALB foram mais baixos nos animais que tiveram alta, no entanto, não houve diferenças significativas entre os cães que tiveram alta e os que morreram. Além disso, foram observadas correlações fracas entre a ALB e a PCR ($r = 0,051$; $p = 0,737$) e entre a ALB e o rácio PCR/ALB ($r = -0,182$; $p = 0,225$). Estes resultados sugerem que, ao contrário do espectável, a diminuição dos níveis de ALB não estava correlacionada com o aumento nos níveis de PCR ou do rácio PCR/ALB, e vice-versa. De forma semelhante, no estudo de Fabretti *et al*., 2020, os níveis de ALB foram mais baixos em animais doentes, mas não diferiram significativamente entre animais com doença moderada e grave. Tal como no nosso estudo, estes resultados indicam que, embora níveis baixos de ALB possam refletir doença sistémica, não indicam necessariamente a gravidade da doença ou da inflamação (Llop-Talaveron et al., 2018).

Estudos em humanos (Park, Kim & Kim, 2016; Wu, Guo, Guo & Zuo, 2016) e cães (Fabretti *et al*., 2020) sugerem que o rácio PCR/ALB é um melhor indicador da gravidade da doença do que a PCR isolada. Neste estudo, os níveis médios de PCR e do rácio PCR/ALB foram significativamente mais baixos em cães que tiveram alta em comparação com os que morreram. Foi observada uma boa correlação entre a PCR e o rácio PCR/ALB ($r = 0,953$; $p=0,001$), indicando que um aumento na PCR foi acompanhado por um aumento no rácio PCR/ALB, sugerindo que ambos os biomarcadores estão relacionados com a gravidade da doença.

Estudos em medicina humana também sugerem que a PCR, a ALB e o rácio PCR/ALB predizem os resultados a curto e longo prazo em pacientes submetidos a cirurgia oncológica gastrointestinal (Ge *et al*., 2017; Zhou & Li, 2019).

Ainda assim, há diferenças a serem consideradas entre os estudos humanos e veterinários. Uma grande limitação em estudos veterinários é a possibilidade de os animais serem eutanasiados, o que pode influenciar os resultados finais em pacientes veterinários. Em cães, por exemplo, a decisão dos proprietários quanto à eutanásia pode complicar a interpretação dos dados de sobrevivência, algo que não ocorre com a mesma frequência em estudos com humanos. Embora cães eutanasiados por razões não relacionadas com o tratamento

da emergência gastrointestinal ou por motivos financeiros tenham sido excluídos da análise estatística deste estudo, alguns dos animais que morreram foram eutanasiados devido ao mau prognóstico, conforme avaliação dos médicos veterinários. No entanto, como esses animais foram eutanasiados, não é possível determinar se eles teriam de fato morrido em decorrência da gravidade da patologia, o que pode gerar um viés nos nossos resultados. Este fator ressalta a necessidade de uma análise mais cuidadosa dos desfechos clínicos em estudos veterinários.

A análise da curva ROC reforça a utilidade clínica da PCR e do rácio PCR/ALB, ambos apresentando boas capacidades preditivas para a mortalidade. Os resultados do nosso estudo mostram que a AUC (IC 95%) para o rácio PCR/ALB foi de 0,841 (0,723-0,960), com sensibilidade e especificidade de 81,82% e 80%, respetivamente, enquanto a AUC para a PCR isolada foi de 0,865 (0,753-0,977), com sensibilidade e especificidade de 81,82% e 80%, respetivamente, confirmando que ambos os parâmetros são fortes preditores de desfechos clínicos fatais. Estes valores sugerem que, em emergências gastrointestinais, o uso do rácio PCR/ALB pode ser tão eficaz quanto a PCR isolada na previsão de mortalidade. No entanto, a ALB isolada, com uma AUC de 0,590 (0,426-0,755), sensibilidade de 48,45% e especificidade de 77,14%, falhou como preditor de morte a curto prazo, em contraste com estudos na medicina humana (Paliogiannis *et al.,* 2021).

Este facto foi ainda confirmado através de uma análise de regressão logística binária, onde o aumento da PCR (odds ratio, OR: 1,37337; IC 95%: 1,2943-1,671) ou do rácio PCR/ALB (OR: 1,9538; IC 95%: 1,27324-2,998) foram independentemente associados à mortalidade.

Comparando com o estudo de Fabretti *et al*., 2020, os nossos resultados focam-se exclusivamente em cães com patologias gastrointestinais. A inclusão apenas destes casos evitou potenciais desvios nos resultados associados a outras doenças sistémicas em outros órgãos, que poderiam influenciar os níveis dos biomarcadores séricos e levar a diferentes pontos de corte de risco de mortalidade. Por exemplo, foi relatado que a epilepsia estrutural canina estava associada a níveis séricos mais elevados de PCR em comparação com a epilepsia idiopática (Mahon, Williams & Alves, 2023), logo cães com epilepsia foram excluídos deste estudo.

Os resultados deste estudo têm várias implicações clínicas importantes. Primeiro, o uso do rácio PCR/ALB como marcador prognóstico pode facilitar a estratificação dos pacientes em grupos de risco, permitindo a alocação mais eficaz de recursos e a personalização de intervenções terapêuticas. Em contextos clínicos, essa abordagem pode ser especialmente útil

para decisões críticas, como a determinação da necessidade de cuidados intensivos ou intervenções cirúrgicas urgentes.

Outro ponto importante é que o rácio PCR/ALB oferece um método acessível e rápido de estratificar pacientes com base na gravidade de sua condição, particularmente em cenários onde os recursos diagnósticos podem ser limitados. Em emergências gastrointestinais, a rápida identificação de pacientes com um maior risco de mortalidade é essencial para a implementação de terapias mais agressivas e monitorização contínua.

Além disso, a utilidade deste rácio vai além da previsão de mortalidade. Ele também pode atuar como um guia para prever complicações pós-operatórias, como demonstrado por outros estudos que examinaram a sua eficácia em medicina humana (Paliogiannis *et al.,* 2021). Ainda assim, estudos adicionais são necessários para confirmar a sua aplicabilidade neste contexto específico em animais, especialmente em cenários de emergência gastrointestinal.

No entanto, embora o estudo tenha gerado achados promissores, existem algumas limitações que devem ser reconhecidas.

Uma grande limitação é o design do estudo, que incluiu medições de biomarcadores séricos à admissão e após o tratamento (médico e/ou cirúrgico) na análise de ambos os grupos (morte e alta). Uma análise das medições dos 3 biomarcadores, comparando ou separando os dados entre admissão e após tratamento, poderia produzir resultados diferentes, mas neste estudo tentámos encontrar um ponto de corte que permitisse identificar animais que, independentemente da patologia gastrointestinal, nos permitisse comunicar ao dono do cão a probabilidade de mortalidade associada à condição clínica.

Outra limitação do nosso estudo refere-se ao facto de terem sido incluídas diferentes emergências gastrointestinais e diferentes tratamentos, o que pode ter influenciado os resultados. Além disso, não foi feita uma distinção clara entre os diferentes tipos de emergências gastrointestinais (como neoplasias versus doenças inflamatórias) em termos de impacto no rácio PCR/ALB. Como tal, é possível que o valor preditivo do rácio varie consoante a etiologia subjacente da condição gastrointestinal. Estudos que explorem estas variações podem fornecer informações mais detalhadas sobre como utilizar este rácio de forma mais eficaz em diferentes contextos clínicos.

Outra limitação relaciona-se com o facto de o estudo não ter abordado diretamente a relação entre o rácio PCR/ALB e outras complicações, além da mortalidade, como a morbilidade pós-operatória no caso de emergências cirúrgicas. Estudos em humanos têm demonstrado que este rácio também pode ser um indicador útil de complicações pós-

operatórias, como infeções ou falhas de anastomoses (Paliogiannis *et al.,* 2021), e seria interessante explorar se essa relação também é válida em cães.

Por fim, não podemos extrapolar estes resultados para um efeito preditivo a longo prazo. Embora estudos em medicina humana (Kim *et al.,* 2015; Ranzani, Zampieri, Forte, Azevedo & Park, 2013) e veterinária (Griebsch *et al*., 2009; Mylonakis *et al*., 2011) se foquem principalmente na sobrevivência a longo prazo, no nosso estudo procurámos avaliar o efeito preditivo a curto prazo dos biomarcadores séricos, pois, após a admissão em emergências gastrointestinais, seria importante dispor de biomarcadores que ajudem a guiar as decisões clínicas e, assim, melhorar os cuidados médicos.

Com base nas limitações e nos achados deste estudo, é recomendável que futuras investigações explorem mais detalhadamente a relação entre o rácio PCR/ALB e diferentes causas subjacentes de emergências gastrointestinais. Além disso, seria benéfico realizar estudos longitudinais para avaliar se o rácio pode ser utilizado não apenas como preditor de mortalidade, mas também como indicador de complicações pós-operatórias e recuperação a longo prazo.

Outro ponto a ser explorado é a potencial aplicação do rácio PCR/ALB em outros cenários clínicos veterinários, como doenças respiratórias ou cardíacas, onde a inflamação desempenha um papel significativo na progressão da doença (Sonsöz *et al.,* 2023). Dessa forma, este marcador poderia ser validado como um preditor geral de mortalidade e complicações em várias áreas da medicina veterinária, ampliando o seu uso clínico.

5. Conclusões

Este estudo demonstrou a eficácia do rácio PCR/ALB e da PCR como biomarcadores de prognóstico em cães com emergências gastrointestinais médicas e cirúrgicas, fornecendo informações valiosas sobre o risco de mortalidade. Verificou-se que níveis elevados de PCR e do rácio PCR/ALB estão significativamente associados a uma maior probabilidade de morte. Esses resultados reforçam o potencial clínico desses biomarcadores, especialmente para a rápida identificação de pacientes com maior risco, o que pode auxiliar na toma de decisões terapêuticas mais precisas e na otimização dos recursos clínicos.

Além disso, os "cut points" identificados, uma PCR superior a 5,76 mg/dl e um rácio PCR/ALB superior a 3, podem ser ferramentas úteis na prática clínica veterinária, permitindo uma estratificação mais eficaz dos pacientes em cenários de emergência. Embora a ALB isolada não tenha mostrado ser um preditor confiável de mortalidade, o rácio PCR/ALB destacou-se pela sua precisão na previsão de desfechos clínicos fatais.

Em resumo, este estudo contribui para a crescente evidência de que o rácio PCR/ALB poderá ser um marcador promissor em medicina veterinária, com potencial para melhorar a gestão clínica e os resultados dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. Akkececi, N. S., Cetin, G. Y., Gogebakan, H., & Acipayam, C. (2019). The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Medical Science Monitor*, *25*, 1401–1409. https://doi.org/10.12659/MSM.912495
2. Aldecoa, C., Llau, J. V., Nuvials, X., & Artigas, A. (2020). Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Annals of Intensive Care, 10*(1). Springer. https://doi.org/10.1186/s13613-020-00697-1
3. Anandan, P. K., Hassan, M. M. N., & Mathew, M. (2017). Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for anastomotic leak in emergency gastrointestinal resection and anastomosis. *International Surgery Journal*, *4*(4), 1405. https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20171151
4. Ballman, K. V. (2015). Biomarker: Predictive or prognostic? *Journal of Clinical Oncology*, *33*(33), 3968–3971. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3651
5. Blois, S. (2017). Hyper- and Hypocoagulable States. In E. Cote, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 822–829). Elservier.
6. Boari, A. (2019). Small intestine: acute disease. In E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 204–212). BSAVA.
7. Brunner, A., Lehmann, A., Hettlich, B., Peters, L. M., Doras, C. J., & Adamik, K.-N. (2024). Inflammatory biomarker concentrations in dogs with gastric dilatation volvulus with and without 24-h intravenous lidocaine. *Frontiers in Veterinary Science*, *10*. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1287844
8. Cabral, B. M. I., Edding, S. N., Portocarrero, J. P., & Lerma, E. V. (2020). Rhabdomyolysis. *Disease-a-Month*, *66*(8), 101015. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101015
9. Cagnasso, F., Borrelli, A., Bottero, E., Benvenuti, E., Ferriani, R., Marchetti, V., … Gianella, P. (2023). Comparative Evaluation of Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Serum Albumin to Globulin Ratio and Serum C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Dogs with Inflammatory Protein-Losing Enteropathy and Healthy Dogs. *Animals*, *13*(3), 484. https://doi.org/10.3390/ani13030484

10. Chapman, S. J., Pericleous, A., Downey, C., & Jayne, D. G. (2018). Postoperative ileus following major colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, *105*(7), 797–810. https://doi.org/10.1002/bjs.10781
11. Chon, E., Sakthikumar, S., Tang, M., Hamilton, M. J., Vaughan, A., Smith, A.,… Wang, G. (2023). Novel genomic prognostic biomarkers for dogs with cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *37*(6), 2410–2421. https://doi.org/10.1111/jvim.16893
12. Cockcroft, P. D. (2007). Clinical Reasoning and Decision Analysis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *37*(3), 499–520. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.01.011
13. Conner, B. J. (2017). Treating Hypoalbuminemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *47*(2), 451–459. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.009
14. Cook, A. K. (2020). Esophageal Foreign Bodies in Dogs: Presentation and Removal. *Todays's veterinary practice*, *10*(4), 44–50.
15. Costantini, S., & Budillon, A. (2020). New prognostic and predictive markers in cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(22), 1–4. https://doi.org/10.3390/ijms21228667
16. Covin, M. A., & Steiner, J. M. (2022). Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, *50*(S1), 29–36. https://doi.org/10.1111/vcp.13100
17. Cridge, H., Twedt, D. C., Marolf, A. J., Sharkey, L. C., & Steiner, J. M. (2021). Advances in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(6), 2572–2587. https://doi.org/10.1111/jvim.16292
18. Davis, C. J., Sowa, D., Keim, K. S., Kinnare, K., & Peterson, S. (2012). The Use of Prealbumin and C-Reactive Protein for Monitoring Nutrition Support in Adult Patients Receiving Enteral Nutrition in an Urban Medical Center. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *36*(2), 197–204. https://doi.org/10.1177/0148607111413896
19. DeClue, A. E. (2017). Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. In E. Cote, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 554–560). Elservier.
20. Di Palma, C., Pasolini, M. P., Navas, L., Campanile, A., Lamagna, F., Fatone, G.,... Lamagna, B. (2022). Endoscopic and Surgical Removal of Gastrointestinal Foreign

Bodies in Dogs: An Analysis of 72 Cases. *Animals*, *12*(11). https://doi.org/10.3390/ani12111376

21. Fabretti, A. K., Siqueira, R. C. S., Amaral, H. F., Kemper, D. A. G., Chaves, R. O., & Pereira, P. M. (2020). Determination of the reference interval of the C-reactive protein/albumin ratio and its efficiency, CRP and albumin as prognostic markers in dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, *40*(3), 202–209. https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6484
22. Fuhrman, M. P., Charney, P., & Mueller, C. M. (2004). Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*, *104*(8), 1258–1264. https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.213
23. Gallagher, A. (2017). Vomiting and Regurgitation. In E. Cote, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 158–164). Elsevier.
24. Ge, X., Cao, Y., Wang, H., Ding, C., Tian, H., Zhang, X.,… Li, N. (2017). Diagnostic accuracy of the postoperative ratio of C-reactive protein to albumin for complications after colorectal surgery. *World Journal of Surgical Oncology*, *15*(1), 15. https://doi.org/10.1186/s12957-016-1092-1
25. Glapa-Nowak, A., Szczepanik, M., Banaszkiewicz, A., Kwiecień, J., Szaflarska-Popławska, A., Grzybowska-Chlebowczyk, U.,… Walkowiak, J. (2022). C-Reactive Protein/Albumin Ratio at Diagnosis of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Center Study. *Medical Science Monitor*, *28*. https://doi.org/10.12659/MSM.937842
26. Gori, E., Pierini, A., Lippi, I., Ceccherini, G., Perondi, F., & Marchetti, V. (2020). Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio and its relationship with survival in dogs with acute pancreatitis. *New Zealand Veterinary Journal*, 345–348. https://doi.org/10.1080/00480169.2020.1780995
27. Griebsch, C., Arndt, G., Raila, J., Schweigert, F. J., & Kohn, B. (2009). C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Veterinary Clinical Pathology*, *38*(4), 421–425. https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00146.x
28. Hagihara, M., Kusachi, S., Kato, Y., Yamagishi, Y., Niitsuma, T., Mikamo, H.,… Sumiyama, Y. (2020). Current status of post-operative infections due to antimicrobial-resistant bacteria after digestive tract surgery in Japan: Japan Postoperative Infectious

Complications Survey in 2015 (JPICS'15). *Surgery Today*, *50*(1), 56–67. https://doi.org/10.1007/s00595-019-01857-y

29. Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Romman, S., Parente, A., Laing, R. W., Satyadas, T.,… Roberts, K. J. (2023). Preoperative C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Its Ability to Predict Outcomes of Pancreatic Cancer Resection: A Systematic Review. *Biomedicines*, *11*(7), 1983. https://doi.org/10.3390/biomedicines11071983
30. Hall, E. (2019a). Introduction. In E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 1–4). BSAVA.
31. Hall, E. (2019b). Small intestine: general. In E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 198–203). BSAVA.
32. Han, H.-J., & Kim, J.-H. (2022). Correlation Between D-Dimer Concentrations and Thromboelastography in Dogs With Critical Illness: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *Frontiers in Veterinary Science*, *9*. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.844022
33. Header, D. A., Aboelwafa, R. A., Elkeleny, M. R., Bedewy, E. S., & Ellakany, A. I. (2022). C-reactive protein/albumin ratio (CAR) as a marker for detecting acute severe ulcerative colitis in Egyptian patients. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, *87*(4), 447–454. https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2022.06.007
34. Heilmann, R. M. (2019). Gastritis, Acute. In J. Mott & J. A. Morrison (Eds.), *Small Animal Gastrointestinal Diseases* (1st ed., pp. 289–295). Blackwell.
35. Hellstrom, E. A., Ziegler, A. L., & Blikslager, A. T. (2021). Postoperative Ileus: Comparative Pathophysiology and Future Therapies. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.714800
36. Hill, T. L. (2019). Gastrointestinal Tract Dysfunction With Critical Illness: Clinical Assessment and Management. *Topics in Companion Animal Medicine*, *35*, 47–52. https://doi.org/10.1053/j.tcam.2019.04.002
37. Idexx Laboratories. (2024). Reference Ranges for the Catalyst One* Chemistry Analyzer and Catalyst Dx* Chemistry Analyzer. Acedido em 3 de Dezembro de 2024, em https://www.idexx.com/files/catalyst-species-reference-ranges.pdf
38. Jeffery, N., & Tivers, M. S. (2018). Prognostic markers: what are they good for? *Journal of Small Animal Practice*, *59*(6), 321–323. https://doi.org/10.1111/jsap.12864
39. Jia-min, Z., Wei, D., Ye, L., & Xiang-tao, P. (2022). Correlation between C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Journal of*

International Medical Research, *50*(6), 030006052211053. https://doi.org/10.1177/03000605221105372

40. Kang, S., & Ahn, I. E. (2024). Prognostic Markers in the Era of Targeted Therapies. *Acta Haematologica*, *147*(1), 35–48. https://doi.org/10.1159/000533704
41. Kathrani, A. (2019). Colon and rectum. In E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 224–230). BSAVA.
42. Ke, C. H., Liu, C. C., Wang, S. L., & Lin, C. S. (2023). Paired Analysis of D-Dimer and Its Correlated Hemostatic Parameters in 30 Dogs with Neoplasms after Tumorectomy. *Animals*, *13*(6). https://doi.org/10.3390/ani13060969
43. Kim, M. H., Ahn, J. Y., Song, J. E., Choi, H., Ann, H. W., Kim, J. K.,… Kim, J. M. (2015). The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLOS ONE*, *10*(7), e0132109. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132109
44. Kittipeerapat, N., Fabian, R., Bernsen, S., Weydt, P., & Castro-Gomez, S. (2023). Creatine Kinase MB Isoenzyme Is a Complementary Biomarker in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(14), 11682. https://doi.org/10.3390/ijms241411682
45. Kobayashi, S. D., Malachowa, N., & DeLeo, F. R. (2018). Neutrophils and Bacterial Immune Evasion. *Journal of Innate Immunity*, *10*(5–6), 432–441. https://doi.org/10.1159/000487756
46. Kolasiński, W. (2018). Surgical site infections- review of current knowledge, methods of prevention. *Polish Journal of Surgery*, *90*(5), 1–7. https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7253
47. Kong, C., Elderman, M., Cheng, L., de Haan, B. J., Nauta, A., & de Vos, P. (2019). Modulation of Intestinal Epithelial Glycocalyx Development by Human Milk Oligosaccharides and Non-Digestible Carbohydrates. *Molecular nutrition & food research*, *63*(17), e1900303. https://doi.org/10.1002/mnfr.201900303
48. König, H. E., Sótonyi, P., Ruberte, J., & Liebich, H.-G. (2016). Systema Digestorium. Em H. E. König & H.-G. Liebich (Eds.), *Anatomia dos Animais Domésticos* (6th ed., pp. 307–376). Artmed.

49. Kritsepi-Konstantinou, M., & Oikonomidis, I. L. (2016). The interpretation of leukogram in dog and cat. *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*, *5*(2).
50. Liu, Y., Gao, Y., Liang, B., & Liang, Z. (2023). The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Aging Male*, *26*(1). https://doi.org/10.1080/13685538.2023.2261540
51. Llop-Talaveron, J., Badia-Tahull, M. B., & Leiva-Badosa, E. (2018). An inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the morbidity and mortality of patients on parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*, *37*(5), 1575–1583. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.013
52. Mahon, E. K., Williams, T. L., & Alves, L. (2023). Serum C-reactive protein concentrations in dogs with structural and idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, *193*(12). https://doi.org/10.1002/vetr.3211
53. Mahoney, J. A. (2019). Gastric Neoplasia, Malignant. In J. Mott & J. A. Morrison (Eds.), *Small Animal Gastrointestinal Diseases* (1st ed., pp. 278–284). Blackwell.
54. Manosalva, C., Quiroga, J., Hidalgo, A. I., Alarcón, P., Anseoleaga, N., Hidalgo, M. A., & Burgos, R. A. (2022). Role of Lactate in Inflammatory Processes: Friend or Foe. *Frontiers in Immunology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808799
55. Maxwell, E. A., Dugat, D. R., Waltenburg, M., Upchurch, D., Soto-Elias, P., Duffy, D. J.,… Payton, M. (2021). Outcomes of dogs undergoing immediate or delayed surgical treatment for gastrointestinal foreign body obstruction: A retrospective study by the Society of Veterinary Soft Tissue Surgery. *Veterinary Surgery*, *50*(1), 177–185. https://doi.org/10.1111/vsu.13520
56. Mazzaferro, E. M., & Edwards, T. (2020). Update on Albumin Therapy in Critical Illness. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *50*(6), 1289–1305. https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2020.07.005
57. Mazzaferro, E. M., & Monnet, E. (2023). Gastric Dilatation Volvulus. In E. Monnet (Ed.), *Small Animal Soft Tissue Surgery* (2nd ed., pp. 53–74). Wiley.
58. Meerveld, B. G.-V., Johnson, A. C., & Grundy, D. (2017). Gastrointestinal Physiology and Function. Em *Handbook of Experimental Pharmacology* (pp. 1–16). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2016_118
59. Meinkoth, J. (2022). Disorders of Hemostasis. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology* (3rd ed., pp. 201–219). Wiley.

60. Monet, E., & Smeak, D. D. (2020). Gastrointestinal Healing. In E. Monet & D. D. Smeak (Eds.), *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals* (1st ed., pp. 3–8). Wiley.
61. Monnet, E. (2020). Gastrotomy. In E. Monnet & D. D. Smeak (Eds.), *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals* (1st ed., pp. 135–141). Wiley.
62. Mullen, K. M., Regier, P. J., Ellison, G. W., & Londoño, L. (2020). A Review of Normal Intestinal Healing, Intestinal Anastomosis, and the Pathophysiology and Treatment of Intestinal Dehiscence in Foreign Body Obstructions in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, *41*, 100457. https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100457
63. Myers, M. J., Smith, E. R., & Turfle, P. G. (2017). Biomarkers in Veterinary Medicine∗. *Annual Review of Animal Biosciences*, *5*, 65–87. https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111431
64. Mylonakis, M. E., Ceron, J. J., Leontides, L., Siarkou, V. I., Martinez, S., Tvarijonaviciute, A.,… Harrus, S. (2011). Serum Acute Phase Proteins as Clinical Phase Indicators and Outcome Predictors in Naturally Occurring Canine Monocytic Ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(4), 811–817. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0728.x
65. Paliogiannis, P., Attene, F., Porcu, A., Cossu, M. L., Fancellu, A., Scanu, A. M.,… Zinellu, A. (2018). Red cell distribution width and mean platelet volume as predictors of anastomotic dehiscence in colorectal surgery A pilot multicenter case-match study. *Annali italiani di chirurgia*, *89*, 419–424.
66. Paliogiannis, P., Deidda, S., Maslyankov, S., Paycheva, T., Farag, A., Mashhour, A.,… Zorcolo, L. (2020). Blood cell count indexes as predictors of anastomotic leakage in elective colorectal surgery: a multicenter study on 1432 patients. *World Journal of Surgical Oncology*, *18*(1), 89. https://doi.org/10.1186/s12957-020-01856-1
67. Paliogiannis, P., Deidda, S., Maslyankov, S., Paycheva, T., Farag, A., Mashhour, A.,… Zorcolo, L. (2021). C reactive protein to albumin ratio (CAR) as predictor of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Surgical Oncology*, *38*, 101621. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101621
68. Park, H.-C., Kim, M.-Y., & Kim, C.-H. (2016). C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma. *Journal of the Korean Association*

of Oral and Maxillofacial Surgeons, *42*(5), 243. https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.5.243

69. Park, J. E., Chung, K. S., Song, J. H., Kim, S. Y., Kim, E. Y., Jung, J. Y.,… Leem, A. Y. (2018). The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(10). https://doi.org/10.3390/JCM7100333
70. Perera, T. R. W., Skerrett-Byrne, D. A., Gibb, Z., Nixon, B., & Swegen, A. (2022). The Future of Biomarkers in Veterinary Medicine: Emerging Approaches and Associated Challenges. *Animals*, *12*(17). https://doi.org/10.3390/ani12172194
71. Piek, C. (2017). Immune-Mediated Hemolytic Anemias and Other Regenerative Anemias. Em E. Cote, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 829–837). Elsevier.
72. Pigeaud, L., de Veld, L., & van der Lely, N. (2023). Elevated creatinine kinase levels amongst Dutch adolescents with acute alcohol intoxication. *European Journal of Pediatrics*, *182*(3), 1371–1375. https://doi.org/10.1007/s00431-023-04820-9
73. Pompili, E., Zaccherini, G., Baldassarre, M., Iannone, G., & Caraceni, P. (2023). Albumin administration in internal medicine: A journey between effectiveness and futility. *European Journal of Internal Medicine*, *117*, 28–37. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.07.003
74. Pressel, M. (2019). Gastritis, Chronic. In J. Mott & J. A. Morrison (Eds.), *Small Animal Gastrointestinal Diseases* (1st ed., pp. 300–305). Blackwell.
75. Ranzani, O. T., Zampieri, F. G., Forte, D. N., Azevedo, L. C. P., & Park, M. (2013). C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLoS ONE*, *8*(3), e59321. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059321
76. Rauserova-Lexmaulova, L., Vanova-Uhrikova, I., & Rehakova, K. (2020). Acid-Base, Electrolyte and Lactate Abnormalities as Well as Gastric Necrosis and Survival in Dogs With Gastric Dilation-Volvulus Syndrome. A Retrospective Study in 75 Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, *39*, 100403. https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100403
77. Reineke, E. L. (2015). EVALUATION AND TRIAGE OF THE CRITICALLY ILL PATIENT. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2nd ed., pp. 1–5). Elsevier.
78. Reitsma, S., Slaaf, D. W., Vink, H., van Zandvoort, M. A. M. J., & oude Egbrink, M. G. A. (2007). The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization.

Pflugers Archiv : European journal of physiology, *454*(3), 345–359. https://doi.org/10.1007/s00424-007-0212-8

79. Ridyard, A. (2019). Small intestine: chronic disease. Em E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 213–223). BSAVA.
80. Riley, R. D., Abrams, K. R., Sutton, A. J., Lambert, P. C., Jones, D. R., Heney, D., & Burchill, S. A. (2003). Reporting of prognostic markers: Current problems and development of guidelines for evidence-based practice in the future. *British Journal of Cancer*, *88*(8), 1191–1198. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600886
81. Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018a). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *28*(2), 85–105. https://doi.org/10.1111/vec.12708
82. Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018b). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *28*(2), 106–121. https://doi.org/10.1111/vec.12706
83. Ruggerone, B., Scavone, D., Troìa, R., Giunti, M., Dondi, F., & Paltrinieri, S. (2021). Comparison of Protein Carbonyl (PCO), Paraoxonase-1 (PON1) and C-Reactive Protein (CRP) as Diagnostic and Prognostic Markers of Septic Inflammation in Dogs. *Veterinary Sciences*, *8*(6), 93. https://doi.org/10.3390/vetsci8060093
84. Sagar, R. S., Mudraje, N. B., Chikmagalur, A. K., Siddaraju, N. K., Appaiah, K. M., Sahadev, A.,… Panchaxarayya, K. G. (2021). Creatine Kinase-MB as a Cardiac Biomarker in Canine Cardiac Disorders. *Ind J Vet Sci and Biotech*. https://doi.org/10.21887/ijvsbt.17.3.6
85. Sant'Ana, M., Gameiro, J., Costa, C., Branco, C., Marques da Silva, B., Peres, N.,... Lopes, J. A. (2023). C-reactive protein-to-albumin ratio and six-month mortality in incident hemodialysis patients. *Renal Failure*, *45*(1). https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2182615
86. Sawashita, Y., Kazuma, S., Tokinaga, Y., Kikuchi, K., Hirata, N., Masuda, Y., & Yamakage, M. (2023). Albumin protects the ultrastructure of the endothelial glycocalyx of coronary arteries in myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo.

Biochemical and Biophysical Research Communications, *666*, 29–35. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.04.110

87. Schmitz, S. S., Gow, A., Bommer, N., Morrison, L., & Mellanby, R. (2019). Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(5), 2005–2013. https://doi.org/10.1111/jvim.15571
88. Sharp, C. R. (2015). GASTRIC DILATATION-VOLVULUS. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2nd ed., pp. 649–653). Elsevier.
89. Shimura, T., Toiyama, Y., Hiro, J., Imaoka, H., Fujikawa, H., Kobayashi, M.,… Kusunoki, M. (2018). Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian Journal of Surgery*, *41*(1), 30–38. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.07.009
90. Smeak, D. D. (2020a). Enterotomy. In E. Monnet & D. D. Smeak (Eds.), *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals* (1st ed., pp. 181–186). Wiley.
91. Smeak, D. D. (2020b). Gastropexy. In E. Monnet & D. D. Smeak (Eds.), *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals* (1st ed., pp. 165–179). Wiley.
92. Smeak, D. D., & Monnet, E. (2020). Enterectomy. In E. Monnet & D. D. Smeak (Eds.), *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals* (1st ed., pp. 187–202). Wiley.
93. Sonsöz, M. R., Karadamar, N., Yılmaz, H. Ç., Eroğlu, Z., Şahin, K. K., Özateş, Y.,… Tekkeşin, A. İ. (2023). C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predicts In-hospital Mortality in Patients with Acute Heart Failure. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, *51*(3), 174–181. https://doi.org/10.5543/tkda.2022.27741
94. Spåre, P., Ljungvall, I., Ljungvall, K., & Bergström, A. (2021). Evaluation of post-operative complications after mastectomy performed without perioperative antimicrobial prophylaxis in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *63*(1), 35. https://doi.org/10.1186/s13028-021-00600-3
95. Spillmann, T., & Candido, M. V. (2019). Stomach. In E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 177–197). BSAVA.
96. Sung, J., Bochicchio, G. V., Joshi, M., Bochicchio, K., Costas, A., Tracy, K., & Scalea, T. M. (2004). Admission Serum Albumin is Predicitve of Outcome in Critically Ill

Trauma Patients. *The American Surgeon*, *70*(12), 1099–1102. https://doi.org/10.1177/000313480407001214

97. Šutić, M., Vukić, A., Baranašić, J., Försti, A., Džubur, F., Samaržija, M.,… Knežević, J. (2021). Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer (Nsclc) management. *Journal of Personalized Medicine*, *11*(11). https://doi.org/10.3390/jpm11111102
98. Takahashi, F., Honnami, A., Toki, M., Dosaka, A., Fujita, Y., Hara, Y., & Yamaguchi, S. (2020). Effect of durotomy in dogs with thoracolumbar disc herniation and without deep pain perception in the hind limbs. *Veterinary Surgery*, *49*(5), 860–869. https://doi.org/10.1111/vsu.13409
99. Taylor, S. M. (2017). Creatine Kinase. In E. Cote, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 263–265). Elsevier.
100. Thrall, M. A. (2022a). Classification of and Diagnostic Approach to Anemia. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology* (3rd ed., pp. 100–105). WILEY.
101. Thrall, M. A. (2022b). Erythrocyte Production, Function, and Morphology. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology* (3rd ed., pp. 87–99). WILEY.
102. Thrall, M. A. (2022c). Regenerative Anemia. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology* (3rd ed., pp. 110–134). Wiley.
103. Trotman, T. K. (2015). Gastroenteritis. In *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 622–626). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00117-3
104. Trub, S. A., Bush, W. W., Paek, M., & Cuff, D. E. (2021). Use of C-reactive protein concentration in evaluation of diskospondylitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(1), 209–216. https://doi.org/10.1111/jvim.15981
105. Verdaguer, H., Saurí, T., & Macarulla, T. (2017). Predictive and prognostic biomarkers in personalized gastrointestinal cancer treatment. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, *8*(3), 405–417. https://doi.org/10.21037/jgo.2016.11.15
106. Wang, N., Nanding, A., Jia, X., Wang, Y., Yang, C., Fan, J.,… Yang, Y. (2022). Mining of immunological and prognostic-related biomarker for cervical cancer based on immune cell signatures. *Frontiers in Immunology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.993118

107. Watson, P. (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, *56*(1), 3–12. https://doi.org/10.1111/jsap.12293

108. Weiser, G. (2022). Introduction to Leukocytes and the Leukogram. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology* (3rd ed., pp. 139–143). WILEY.

109. Williams, D. A. (2019). Exocrine pancreas. In E. Hall, D. A. Williams, & A. Kathrani (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* (3rd ed., pp. 231–243). BSAVA.

110. Williams, J. G. (2017). Pulmonary Hypertension and Pulmonary Thromboembolism. In E. Cote, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 1131–1136). Elsevier.

111. Worley, D. R. (2023). Gastrointestinal Neoplasia. In Eric Monnet (Ed.), *Small Animal Soft Tissue Surgery* (2nd ed., pp. 96–110). WILEY.

112. Wu, M., Guo, J., Guo, L., & Zuo, Q. (2016). The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Tumor Biology*, *37*(9), 12525–12533. https://doi.org/10.1007/s13277-016-5122-y

113. Yeung, D. E., Peterknecht, E., Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., & Torrance, A. W. (2021). C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, *36*(6), 1147–1162. https://doi.org/10.1007/s00384-021-03854-5

114. Zhou, Q., & Li, X. (2019). C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prognostic Value. *Dose-Response*, *17*(4), 155932581988981. https://doi.org/10.1177/1559325819889814

115. Zhu, C. Q., & Tsao, M. S. (2014). Prognostic markers in lung cancer: Is it ready for prime time? *Translational Lung Cancer Research*, *3*(3), 149–158. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.09

Apêndice

Tabela A1 - Causas de hipoalbuminémia (adaptado de Conner, 2017; Mazzaferro & Edwards, 2020*)*

Causa de hipoalbuminémia
Produção diminuída • Má nutrição • Patologias hepáticas - Hepatites, colangiohepatites - Lipidose hepática - Cirrose - Neoplasias hepáticas - Shunts portosistémicos
Enteropatias perdedoras de proteína • IBD • Enteropatias infeciosas - Parvovirose - Panleucopénia - Salmonelose - Histoplasmose • Enteropatias parasitárias • Neoplasias intestinais • Alergias alimentares • Linfangiectasia
Nefropatias com perda de proteínas • Glomerulonefrites - Hemoparasitas - Pielonefrites bacterianas - Neoplasias - Felv - Idiopáticas • Amiloidose • Diabetes mellitus
Doenças inflamatórias • Sépsis • Pancreatite • Peritonite • Pneumonia • Neoplasias • Golpe de calor
Endocrinopatias • Hipoadrenocorticismo • Hiperadrenocorticismo
Aumento da pressão hidrostática • Falha cardíaca direita • Hipertensão portal • Síndrome da veia cava (*D immitis*)
Toxinas