

Proteinograma de cabras acometidas por toxemia da prenhez*

Serum protein electrophoresis in goats with pregnancy toxemia

Alexandre Tadeu Mota Macedo,** Rodolfo José Cavalcanti Souto,*** Jobson Filipe de Paula Cajueiro,***
Carla Lopes de Mendonça,*** José Jurandir Fagliari,**** Paulo César Silva,**** Pierre Castro Soares,**
José Augusto Bastos Afonso***

Resumo

Os estudos sobre a toxemia da prenhez (TP) em caprinos, quando comparados aos ovinos, têm sido menos frequentes, não havendo relatos no Brasil sobre o proteinograma de cabras acometidas por casos clínicos naturais da doença. Assim, realizou-se o proteinograma de cabras com TP, visando avaliar o comportamento biológico das proteínas de fase aguda (PFA), além de indicadores bioquímicos e hormonais nesta enfermidade. Foram avaliadas 36 cabras diagnosticadas com TP, na Clínica de Bovinos - campus Garanhuns/UFRPE e em propriedades. Os animais foram submetidos ao exame clínico e ultrassonográfico, seguido de coleta de sangue e urina para exames laboratoriais. As cabras apresentaram sinais clínicos de TP, com valores de beta-hidroxibutirato (BHB) e ácidos graxos não esterificados (AGNE) elevados e glicose normal. Cetonúria foi observada em todos os animais. No proteinograma, houve aumento nos níveis séricos de haptoglobina. O perfil hormonal revelou níveis séricos elevados de cortisol e reduzidos de insulina. Em conclusão, o severo transtorno metabólico provocado pela TP em cabras provoca elevação dos níveis séricos de haptoglobina, além das alterações no perfil bioquímico e hormonal, refletindo marcantes modificações no metabolismo lipídico.

Palavras-chave: caprinos, eletroforese, enfermidade metabólica, hormônios, proteínas de fase aguda.

Abstract

Studies on pregnancy toxemia (TP) in goats, when compared with ovine, have been less common, and there are no reports in Brazil that include serum protein electrophoresis in goats with the naturally occurring form of the disease. As such, serum protein electrophoresis in goats with TP was performed to evaluate the biological behavior of acute phase proteins (PFA), as well as biochemical and hormonal indicators of this disease. Thirty-six goats diagnosed with TP were evaluated in the Bovine Clinic – Garanhuns Campus/UFRPE and private properties. The goats underwent physical exam and ultrasound, followed by collection of blood and urine for laboratory exams. The goats had clinical signs of TP, with elevated levels of beta-hydroxybutyrate (BHB) and non-esterified fatty acids (AGNE), and normal glucose levels. Ketonuria was seen in all animals. On serum protein electrophoresis, there were elevated levels of haptoglobin. The hormone profile showed elevated levels of cortisol and decreased levels of insulin. In conclusion, the severe metabolic disturbance caused by TP in goats causes an elevation of serum levels of haptoglobin, as well as changes in the biochemical and hormonal profiles, which reflect significant alterations in lipid metabolism.

Keywords: acute phase proteins, caprine, electrophoresis, hormones, metabolic disease.

Introdução

A toxemia da prenhez (TP) é uma enfermidade metabólica que geralmente acomete cabras e ovelhas, com fetos múltiplos, no terço final da gestação (Mobini et al., 2005). O transtorno metabólico desencadeado pela TP é decorrente de um déficit energético, uma vez que a demanda dos fetos por glicose excede a energia fornecida pela dieta e também das reservas de glicogênio hepático. Logo, outras fontes de energia são acionadas pelo organismo, desencadeando um aumento da lipólise e da síntese hepática de corpos cetônicos, que em níveis elevados na circulação sanguínea afetam a homeostase metabólica (Mobini et al., 2005; Smith e Sherman, 2009).

O quadro clínico de anorexia, depressão, decúbito esternal ou lateral, edema nos membros pode estar presente nos animais

acometidos. Igualmente, sintomatologia nervosa como tremores musculares, incoordenação motora, pressão da cabeça contra objetos, opistótono, amaurose e convulsões também podem ocorrer (Campos et al. 2010; Santos et al., 2011; Souto et al., 2013). O diagnóstico é realizado com base na epidemiologia, sinais clínicos e confirmado pela detecção dos corpos cetônicos no sangue e na urina (Rook, 2000). A taxa de mortalidade pode alcançar índices de 80% dos animais enfermos, principalmente quando o diagnóstico e o tratamento ocorrem de forma tardia (Schild et al., 2007; Schlumbohm e Harmeyer, 2008).

Estes transtornos clínicos estão associados à alterações no perfil bioquímico e hormonal em cabras e ovelhas acometidas pela TP. Destacando-se marcantes alterações nos índices de cortisol, insulina, hormônios tireoidianos e no metabolismo dos lipídios e carboidratos, influenciado pela alta demanda de

*Recebido em 11 de fevereiro de 2015 e aceito em 11 de agosto de 2016.

**Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Medicina Veterinária, Recife, Pernambuco, Brasil. alexandremota@hotmail.com

***Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns/UFRPE, Garanhuns, Pernambuco, Brasil.

****Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Campus Jaboticabal, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

energia que ocorre na fase final da gestação (Hefnawy et al., 2011; Souto et al., 2013).

A identificação de indicadores confiáveis no auxílio diagnóstico das enfermidades em animais de produção constitui uma ferramenta essencial para a vigilância da saúde dos rebanhos, podendo tornar-se um componente útil em um programa de sanidade. Neste contexto, a quantificação das proteínas de fase aguda (PFA) pode ser não apenas um elemento indicador da presença e da gravidade de uma enfermidade, mas também exercer uma função importante no monitoramento da resposta ao seu tratamento (González et al., 2007). Alguns estudos realizados em pequenos ruminantes, procurando avaliar o papel das PFA, estão focados em estímulos inflamatórios, porém poucos as relacionam com transtornos metabólicos. González et al. (2011), analisando o perfil de PFA em cabras com TP, induzida experimentalmente, constataram uma associação entre haptoglobina com níveis elevados de β -hidroxibutirato.

No Brasil, estudos relacionados com a resposta inflamatória em decorrência deste transtorno metabólico, em condições naturais, são escassos. Nesta condição, a avaliação de biomarcadores preditivos de reação inflamatória, bem como do estado clínico das cabras acometidas pela TP, são de grande valia, uma vez que podem auxiliar no seu diagnóstico e no monitoramento terapêutico da enfermidade. Este estudo tem por objetivo avaliar o perfil proteico, incluindo as PFA, além de alguns indicadores bioquímicos e hormonais de cabras acometidas por TP, de forma natural.

Material e métodos

Coleta dos dados

As informações foram colhidas dos prontuários clínicos de cabras atendidas na Clínica de Bovinos - *Campus* Garanhuns/UFRPE e em propriedades localizadas nos municípios de Venturosa e Arcoverde, ambos no estado de Pernambuco, diagnosticadas com TP, durante o período de 2008 a 2013. Foram utilizadas 36 cabras, sendo estas das raças Saanen, Toggenburg, Anglo-nubiana, Boer e mestiças, com idade entre 9 meses e 4 anos, peso médio de 67kg, criadas predominantemente em sistema intensivo de produção, recebendo diferentes tipos de concentrado em quantidade elevada e escore corporal quatro (escala: 1-5), em sua maioria. O exame clínico foi realizado de acordo com Smith e Sherman (2009). As cabras foram submetidas ao exame ultrassonográfico para avaliação do número e viabilidade do(s) feto(s). Todas as cabras apresentaram quadro clínico de TP, corroborado por exames laboratoriais, realizados no local. Foram estabelecidos como ponto de corte, a presença de: cetonúria, níveis de beta-hidroxibutirato (BHB) acima de 0,86 mmol/L e de ácidos graxos não esterificados (AGNE) acima de 0,4 mmol/L, de acordo com Bani Ismail et al. (2008) e Rios et al. (2006), respectivamente. A avaliação foi realizada através de analisador bioquímico semiautomático (Labquest Bio 2000, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil), utilizando kits comerciais (Randox Laboratories Ltd ®).

Colheita das amostras

Amostras de sangue foram colhidas por venopunção jugular, com agulha 25x8mm em tubos siliconizados Vacutainer® e centrifugadas a 1600 G por cinco minutos, com os anticoa-

gulantes fluoreto de sódio/oxalato e EDTA a 10% (ácido etilenodiaminotetracético, sal dissódico), para obtenção de plasma e determinação de glicose e fibrinogênio, respectivamente. As amostras obtidas em tubos sem anticoagulante, para obtenção do soro, foram empregadas na realização do proteinograma e nas análises hormonais. As alíquotas de soro e plasma com fluoreto de sódio/oxalato foram acondicionadas em tubos tipo Eppendorf® e mantidas em ultrafreezer (-80°C) (Ultralow Freezer NuAire Inc., 2100 Fernbrook Lane N. Plymouth, MN 55447, USA) para posterior processamento laboratorial.

Análises laboratoriais

A concentração plasmática de fibrinogênio foi determinada pelo método de precipitação pelo calor (56-58°C) e a leitura realizada por refratometria, conforme preconizado por Jain (1993). A concentração sérica da proteína total foi determinada pelo método colorimétrico de ponto final por reação do biureto (Labquest Bio 2000, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil). A separação das proteínas foi realizada utilizando-se a técnica de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE), utilizando o sistema vertical de eletroforese, conforme descrito por Laemmli (1970) e Fagliari e Silva (2002). Para a identificação das frações proteicas foi empregada, como referência, solução marcador (Sigma-Aldrich Corporation 3050 Spruce Street. St. Louis MO 63103, Missouri, USA) com pesos moleculares variando de 6.500 a 200.000 Daltons (Da), além das proteínas purificadas albumina, haptoglobina, α 1-antitripsina e transferrina. Após o fracionamento, o gel foi corado durante dez minutos em solução de azul de Coomassie, constituída de metanol (50%), água (40%), ácido acético glacial (9,75%) e azul de Coomassie 73 (0,25%). Em seguida o gel foi colocado em solução de ácido acético a 7% para retirada do excesso de corante, até que as frações proteicas se apresentassem nítidas. A determinação das concentrações proteicas foi obtida por meio de densitômetro computadorizado (CS-9301 PC, Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan). Os ácidos graxos não esterificados (AGNE) e β -hidroxibutirato (BHB) foram avaliados em analisador bioquímico semi-automático LabQuest com o uso de reagentes comerciais (Randox Laboratories Ltd®). Para as determinações hormonais de cortisol, insulina, T3 e T4 (livre) foi empregada a técnica da electroquimioluminescência empregando-se reagentes comerciais (Roche Diagnostics®), determinado em analisador automático (Imunonalisador Cobas 411 - Roche Diagnostics). A determinação plasmática de glicose foi realizada através de kits comerciais (Glicose PAP Liquiform-Labtest Diagnóstica S.A.®) em analisador bioquímico semiautomático (Bioplus - Bio 2000, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil). Para a pesquisa de corpos cetônicos na urina foi empregado fitas reagentes para urinálise (Uriaction 10 - Labtest)).

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada de forma descritiva, determinando as distribuições de frequências das variáveis relativas analisadas, conforme Curi (1997).

Resultados

Entre os principais achados clínicos encontrados constatou-se que cerca de 77,8% (28/36) das cabras acometidas encontraram-se em estação, 55,6% (20/36) calmas, 41,6%

(15/36) com escore corporal IV, 86,1% (31/36) febris, 44,4% (16/36) com as mucosas congestas, 100% (36/36) desidratadas, 11,1% (4/36) com edema nos membros, 77,8% (28/36) com taquicardia e taquipnéia, 25% (9/36) apresentando anorexia, 77,8 (28/36) com hipomotilidade ruminal e 11,1% (4/36) com opistótono. Das 36 cabras utilizadas neste estudo, apenas três (8,3%) apresentaram além da TP, outra enfermidade concomitante, sendo três casos de mastite pós-parto, uma delas gangrenosa.

As cabras apresentaram gestações múltiplas em 86,1% (31/36) dos casos, sendo que 58,1% (18/31) delas foram duplas e 41,9% (13/31) foram triplas e quádruplas. O parto ocorreu de forma natural, ou seja, sem que houvesse a necessidade de indução, em 63,9% (23/36) das cabras, enquanto que 36,1% (13/36) delas foram submetidas à cesariana. O índice de sobrevivência das cabras foi de 86,1% (31/36).

Os animais apresentaram níveis séricos médios elevados de BHB e AGNE. Os níveis médios de glicose plasmática encontraram-se dentro da normalidade (Tabela 1). A cetonúria foi constatada em todas as cabras.

Quanto ao proteinograma, as amostras permitiram a identificação de 16 a 24 proteínas, cujos pesos moleculares (PM) variaram de 21.727 a 253.455 Da (Tabela 2). Foram consideradas de interesse clínico as seguintes proteínas: albumina, ceruloplasmina, transferrina, haptoglobina, α 1-glicoproteína ácida (GPA), PM 30.000 Da, PM 23.000 Da (proteínas ainda não identificadas nominalmente), α 1-antitripsina e o fibrinogênio. As proteínas de peso molecular 30.000 Da e 23.000 Da, apesar de não estarem ainda identificadas nominalmente, foram observadas em 100% (36/36) dos animais avaliados, e por este motivo, foram incluídas no estudo. Nestas, somente houve aumento nos níveis séricos de haptoglobina em cabras com toxemia da prenhez.

O perfil hormonal revelou níveis séricos médios elevados de cortisol e baixos de insulina. Não foram encontrados, na literatura consultada, valores de referência para o T3 e T4 livre, apenas para o T3 e T4 total (Tabela 3).

Tabela 1: Valores séricos (média \pm desvio padrão) de BHB, AGNE e glicose plasmática em cabras com toxemia da prenhez (n=36), atendidas na Clínica de Bovinos, campus Garanhuns, UFRPE e nos municípios de Venturosa e Arcoverde, ambos no Estado de Pernambuco, no período de 2008 a 2013

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Mediana	Valores de Referência
β HB (mmol/L)	3,74	3,45	0,93	12,76	2,14	$\leq 0,86^1$
AGNE (mmol/L)	1,07	0,43	0,51	1,78	1,12	0,2-0,4 ²
Glicose (mmol/L)	3,8	1,85	1,38	7,15	3,16	2,78-4,16 ³

Fonte: ¹Bani Ismail et al. (2008), ²Rios et al. (2006), ³Kaneko et al. (2008).

Tabela 2: Valores séricos (média \pm desvio padrão) da proteína total (PT) e das proteínas de fase aguda (PFA) de cabras com toxemia da prenhez (n=36), atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE e nos municípios de Venturosa e Arcoverde, ambos no estado de Pernambuco, no período de 2008 a 2013

Proteínas (mg/dL)	Média	s	Mínimo	Máximo	Mediana	Valores de Referência
PT (g/dL)	6,05	1,10	4,29	8,55	6,0	6,0 – 7,5 ⁴
Ceruloplasmina	34,01	22,27	3,49	88,42	29,17	9,2 – 59,5 ^{6,5}
Transferrina	454,05	96,68	276,42	628,8	453,25	233,0 – 651,9 ^{6,5}
Albumina	3263,93	708,04	1518,27	4301,0	3386,17	3012,0 – 3895,0 ⁵
α 1-Antitripsina	217,27	21,18	190,64	245,28	214,07	Não encontrado
Haptoglobina	45,42	59,44	0,5	217,32	23,61	16,88 – 31,95 ⁵
GPA	19,27	19,23	1,18	100,67	14,03	2,52 – 40,0 ⁵
PM 30000 Da	59,25	32,42	6,26	126,18	56,06	21,7 – 103,5 ⁵
PM 23000 Da	160,04	44,0	91,8	282,08	159,97	Não encontrado
Fibrinogênio	425,0	276,46	100	1000	300	379,0 – 432,0 ⁶

Fonte: ⁴Jain (1993); ⁵Saut et al. (2009); ⁶Simplicio (2011).

Tabela 3: Valores séricos (média \pm desvio padrão) do perfil hormonal de cabras com toxemia da prenhez (n=36 animais), atendidas na Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns, UFRPE e nos municípios de Venturosa e Arcoverde, ambos no estado de Pernambuco, no período de 2008 a 2013.

Parâmetros	Média	s	Mínimo	Máximo	Mediana	Valores de Referência
Cortisol (nmol/L)	85,09	87,2	0,97	286,38	52,69	65,0 \pm 8 ³
Insulina (pmol/L)	7,58	14,01	1,19	59,15	3,36	78,2 \pm 1,45 ⁸
T3 Livre (nmol/L)	0,5	1,85	0,003	6,93	0,005	Não Encontrado
T4 Livre (nmol/L)	0,007	0,001	0,005	0,009	0,007	Não Encontrado

Fonte: ³Kaneko et al. (2008); ⁸Hefnawy et al. (2011).

Discussão

As principais alterações clínicas e os exames laboratoriais, destacando-se os valores dos AGNE e BHB, encontrados nas cabras acometidos pela TP estão de acordo com a literatura

(Smith e Sherman, 2009; Hefnawy et al. 2011; Souto et al. 2013). Acreditando-se que a condição corporal, a maioria com escore quatro, tenha contribuído para a sua ocorrência.

As cabras apresentaram gestações múltiplas em 86,1% (31/36) dos casos, sendo que 58,1% (18/31) delas foram duplas e 41,9% (13/31) foram triplas e quádruplas, o que está de acordo com Pugh (2005). Segundo o autor, a TP ocorre tipicamente no terço final da gestação, em geral, acomete fêmeas com fetos múltiplos e pode ser decorrente da incapacidade em consumir quantidade suficiente de alimento energético.

O índice de sobrevivência das cabras, de 86,1% (31/36), foi elevado, e vai de encontro à literatura. Segundo Schild et al. (2007), a enfermidade em caprinos e ovinos é altamente fatal, com letalidade próxima de 100%. Este índice de sobrevivência elevado, provavelmente está relacionado ao tratamento precoce, inclusive através da realização da cesariana em 36,1% (13/36) dos casos, e pelo parto ter ocorrido de forma natural, sem complicações, em 63,9% (23/36) das cabras.

No presente estudo, os níveis médios de glicose plasmática estão dentro da normalidade, porém três condições glicêmicas têm sido observadas em cabras e ovelhas com TP. Souto et al. (2013) relataram em seu estudo que 50% das cabras com TP estavam normoglicêmicas, 27,22% hiperglicêmicas e 22,72% hipoglicêmicas. Campos et al. (2010) e Santos et al. (2011) também verificaram esta mesma condição em ovelhas acometidas pela enfermidade, e justificam a hipoglicemia ser uma consequência da hiperce-tonemia e inapetência, e a hiperglicemia à condição de estresse, constatado pelos elevados índices de cortisol, associados aos baixos valores de insulina.

A dinâmica deste fenômeno metabólico nas cabras mostra a inferência nos níveis de haptoglobina (Hp), uma vez que as concentrações das outras PFA estudadas não foram alteradas, e estão de acordo com González et al. (2011), que também verificaram em cabras com TP, induzida experimentalmente, uma elevação significativa dos valores da Hp, mas não em outras PFA avaliadas (glicoproteína ácida solúvel, fibrinogênio, amiloide sérica-A e albumina). Os autores atribuem esta manifestação a mudanças no metabolismo lipídico, que efetivamente ocorrem na TP, e não a um processo inflamatório ou resposta de fase aguda, uma vez que, as demais PFA avaliadas permaneceram inalteradas. Resultados semelhantes foram encontrados por Trevisi et al. (2005) em cabras com índices elevados de beta-hidroxibutirato (BHB), e justificam a elevação da Hp a transtornos relacionados ao balanço energético negativo próximo ao parto. Entretanto EL-Deeb (2012) relatou que em

ovelhas com TP, houve elevação nas concentrações de amiloide sérica-A e fibrinogênio, além da Hp.

Quanto ao perfil hormonal, os níveis elevados de cortisol nas cabras com TP também foram observados por Hefnawy et al. (2011), e caracterizam o estado de estresse em que se encontravam os animais. De acordo com Hefnawy et al. (2010), o aumento dos níveis séricos de cortisol é decorrente da maior produção deste hormônio pela glândula adrenal, em resposta ao severo estresse observado na doença e/ou pela habilidade prejudicada do fígado gorduroso em metabolizá-lo e excretá-lo.

Os níveis séricos reduzidos de insulina também foram relatados por Santos et al. (2011) e Souto et al. (2013) em casos de TP em pequenos ruminantes. Schmitt et al. (2012) atribui esta condição, em ovelhas no terço final da gestação, a uma maior resistência dos tecidos periféricos à insulina. Segundo o autor, há uma menor capacidade, por parte dos mesmos, de metabolizar a glicose e conforme a gestação avança, a concentração materna de insulina, assim como a resposta da insulina a uma carga de glicose, é significativamente reduzida, para que tecidos que a usam como principal fonte de energia tenha prioridade por tal metabólito e mantenham sua funcionalidade.

Quanto à concentração dos hormônios T3 e T4 livre, não foram encontrados valores de referência destas variáveis para a espécie caprina na literatura consultada, nesta condição apenas os valores de T3 e T4 total foram considerados. Kulcsár et al. (2006), Gupta et al. (2008), Carvalho (2013) e Mota et al. (2015) encontraram uma redução na função destes hormônios em cabras e ovelhas acometidas por TP. Segundo os autores, esta condição pode ser explicada pelo elevado grau de inativação destes hormônios, que ocorre nos tecidos periféricos e/ou alternativamente por uma diminuição na capacidade de ativação do T4, diminuindo a transformação deste para T3, que é a forma biologicamente ativa no organismo. Estas modificações representam um importante mecanismo de adaptação à condição de balanço energético negativo, pois os hormônios da tireoide juntamente com a insulina, são hormônios importantes na regulação da homeostase energética (Huszenicza et al. 2006; Hefnawy et al. 2010).

Conclusão

A elevação da haptoglobina em cabras com toxemia da prenhez comprova seu papel como principal proteína de fase aguda nesta espécie e está associada a mudanças no metabolismo lipídico. Juntamente com as modificações no perfil bioquímico e hormonal, são reflexos da intensidade deste processo.

Referências

- BANI ISMAIL, Z.A.; AL MAJALI, A.M.; AMIREH, F.; AL-RAWASHDEH, O.F. Metabolic profiles in goat does in late pregnancy with and without subclinical pregnancy toxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, Irbid, Jordan v. 4, n. 37, p. 434-437, 2008.
- BORGES, J.R.J.; GODOY, R.F.; XIMENES, F.B.; CASTRO, M.B.; MUSTAFA, V.; RECKZIEGEL, G.; NOVAIS, E.P.F. Doenças hepáticas em ovinos e caprinos. In: 8º CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 2009, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: Ciência Animal Brasileira, 2009.

- CAMPOS, A.G.S.; AFONSO, J.A.B.; DANTAS, A.C.; SANTOS, R.A.; GUIMARÃES, J.A.; MENDONÇA C.L. Estudo clínico da toxemia da prenhez em ovelhas: análise de 33 casos. *Ciênc. Anim. Bras.* v. 11, n. 3, p. 623-628, 2010.

- CARVALHO, C.C.D. *Indicadores preditivos para o diagnóstico e controle da toxemia da prenhez em ovelha*. 82-83 p; 138-139 p. Tese (Doutorado). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2013.

- CURI, P.R. *Metodologia e Análise da Pesquisa em Ciências Biológicas*. Tipomic, Botucatu, 1997, 263 p.

- EL-DEEB, W.M. Novel biomarkers for Pregnancy Toxemia in Ewes: Acute Phase Proteins and Pro-inflammatory Cytokines. *Open Access Scientific Reports*. v.1, p.243, 2012.
- FAGLIARI, J.J.; SILVA, S.L. Hemograma e proteinograma plasmático de eqüinos hígdos e de eqüinos acometidos por abdômem agudo antes e após laparotomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. v. 54, n. 6, p. 559-586, 2002.
- GONZÁLEZ, F.H.D.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; CERÓN, J.J. Haptoglobina em rumiantes: generalidades y posibles aplicaciones clínicas. *Anales de Veterinaria Murcia, Murcia*, v. 23, p. 5-17, 2007.
- GONZÁLEZ, F.H.D.; HERNÁNDEZ, F.; MADRID, J.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; TVARIJONAVICIUTE, A.; CÉRON, J.J.; TECLES, F. Acute phase proteins in experimentally induced pregnancy toxemia in goats. *Journal Veterinary of Diagnostic Investigation*. v. 23, p. 57-62, 2011.
- GUPTA, V.K.; SHARMA, S.D.; VIHAN, V.S.; KUMAR, A. Serum enzymes and thyroid hormones in sub-clinical ketosis in goats and sheep reared under organized farming system. *Journal Animal Science*, v. 78, n. 11, p. 1199-1201p., 2008.
- HEFNAWY, A.B.; YOUSSEF, S.; SHOUSHA, S. Some immunohormonal changes in experimentally pregnant toxemic goats. *Vet. Med. Int*. v. 4, n. 1-5, 2010.
- HEFNAWY, A.E.; SHOUSHA, S.; YOUSSEF, S. Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats. *Journal of Basic and Applied Chemistry*. Egypt. v. 1, p. 65-69, 2011.
- HUSZENICZA, G.; KULCSÁR, M.; KÓRÓDI, P.; BARTYIK, J.; RUDAS, P.; RIBICZEY-SZABÓ, P.; NIKOLIÉ, J.A.; SAMANE, H.; IVANOV, I.; GVOZDIÉ, D. Adrenocortical and thyroid function, hormone and metabolite profiles and the onset of ovarian cyclicity in dairy cows suffering from various forms of ketosis. *Acta Vet. Beograd* v. 56, p. 25-36, 2006.
- JAIN, N. C. *Essentials of veterinary hematology*. Philadelphia: Lea & Febinger, 1993, 417p.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th ed. Academic Press, San Diego, 2008, 916 p.
- KULCSÁR, M.; DANKO, G.; DELAUD, C.; MIRCU, C.; NIKOLIC, A.J.; GASPÁRDY, A.; CERNESCU, H.; CHILLIARD, Y.; CSEH, S.; RUDAS, P.; HUSZENICZA, G. Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of the breeding season. *Acta Veterinaria Hungarica* v. 55, n. 2, p. 235-249, 2006.
- LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* v. 227 p.680-685, 1970.
- MOTA, A.T.M.; SOUTO, R.J.C.; M, C.L.; LIMA, L.B.; SOARES, P.C.; AFONSO, J.A.B. Níveis séricos de triiodotironina (t3) e tiroxina (t4) em ovelhas com toxemia da prenhez. *Archives of Veterinary Science*, v. 20, n.1, p. 49-55, 2015.
- MOBINI, S.; HEATH, A.M.; PUGH, D.G. Teriogenologia de Ovinos e Caprinos. In: PUGH, D.G. Clínica de ovinos e caprinos. São Paulo: Roca. 2005. 145-208 p.
- O'MAHONY, M.C.O.; HEALY, A. M.; HARTE, D.; WALSH, K. G.; TORGERSON, P. R.; DOHERTY, M. L. Milk amyloid A: Correlation with cellular indices of mammary inflammation in cows with normal and raised serum amyloid A. *Research in Veterinary Science*, London, v. 80, p. 155-161, 2006.
- PUGH, D.G. *Clínica de Ovinos e Caprinos*. São Paulo: Roca. 2005. 513 p.
- RIOS, C.; MARÍN, M.P.; CATAFAU, M.; WITTEWER, F. Concentraciones sanguíneas de β -hidroxibutirato, NEFA, colesterol y urea en cabras lecheras de tres rebaños com sistemas intensivos de producción y su relación con el balance nutricional. *Arch. Med. Vet*. v. 38, n. 1, p.19-23, 2006.
- SANTOS, F.C.O.; MENDONÇA, C.L.; SILVA FILHO, A.P.; CARVALHO, C.C.D.; SOARES, P.C.; AFONSO, J.A.B. Indicadores bioquímicos e hormonais de casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas. *Pesq Vet Bras*. v. 31, n. 11, p. 974-980, 2011.
- SAUT, J.P.E.; SOUZA, R.M.; BIRGEL, D.B.; POGLIANI, F.C.; CAVALCANTE, C.Z.; MIYASHIRO, S.I.; FAGLIARI, J.J.; JÚNIOR, E.H.B. Influência do puerpério sobre o proteinograma sérico de caprinos da raça Saanen obtido por eletroforese em gel de poliacrilamida. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 30, n. 3, p. 661-670, 2009.
- SCHILD, A.L. Cetose. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; LEMOS, R.A.A.; BORGES, J.R. Doenças de Ruminantes e Eqüideos. 3. ed. Santa Maria: Editora Pallotti, 2007, p. 281-289.
- SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. *Research Veterinary Science*, v. 84, p. 286-299, 2008.
- SCHMITT, E.; SCHNEIDER, A.; GOURLAT, M.A.; SCHWEGLER, E.; PEREIRA, R.A.; HOFFMANN, D.C.A.; LOPES, M.S.; HAX, L.T.; DEL PINO, F.A.B. & CORRÊA, M.N. Correlação entre cálcio e insulina durante o teste de tolerância à glicose em ovelhas gestantes e não gestantes. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. v. 64, n. 5, p. 1127-1132, 2012.
- SIMPLICIO, K.M.M.G. *Leucograma e proteínas de fase aguda de ruminantes domésticos sadios e enfermos*. 2011. 118 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2011.
- SMITH, M.C.; SHERMAN, D. *Goat Medicine*. 2nd ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 2009, 871 p.
- SOUTO, R.J.C.; AFONSO, J.A.B.; MENDONÇA, C.L.; CARVALHO, C.C.D.; FILHO A.P.S.; CAJUEIRO, J.F.P.; LIMA, E.H.F.; SOARES, P.C. Achados Bioquímicos, Eletrolíticos e Hormonais de Cabras Acometidas com Toxemia da Prenhez. *Pesq. Vet. Bras*. V. 33, n.10, p.1174-1182, 2013.
- TREVISI, E.; D'ANGELO, A.; GAVIRAGHI, A. Blood inflammatory indices in goats around kidding. *Ital J Anim Sci* v. 4, p. 404, 2005.