

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

**Proteinograma sérico em infecções bacterianas de suínos: revisão sistemática
e estudo experimental com *Mycoplasma hyopneumoniae***

Yasmim Couto e Coura
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2026**

YASMIM COUTO E COURA

**Proteinograma sérico em infecções bacterianas de suínos: revisão sistemática
e estudo experimental com *Mycoplasma hyopneumoniae***

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Fernanda Simone Marks

Coorientador: Leandro Abreu da Fonseca

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

C858p
2026

Coura, Yasmim Couto e, 1999-

Proteinograma sérico em infecções bacterianas de suínos:
revisão sistemática e estudo experimental com *Mycoplasma
hyopneumoniae* / Yasmim Couto e Coura. – Viçosa, MG, 2026.
1 dissertação eletrônica (72 f.): il. (algumas color.).

Orientador: Fernanda Simone Marks.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Veterinária, 2026.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2026.397>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Suínos - Doenças. 2. Pneumonia. 3. Indicadores
biológicos. 4. Eletroforese. 5. Proteínas de fase aguda.
6. Inflamação. I. Marks, Fernanda Simone, 1983-
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Veterinária. Programa de Pós-Graduação em Medicina
Veterinária. III. Título.

CDD 22. ed. 636.40896241

YASMIM COUTO E COURA

**Proteinograma sérico em infecções bacterianas de suínos: revisão sistemática
e estudo experimental com *Mycoplasma hyopneumoniae***

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 2 de março de 2026.

Assentimento:

Yasmim Couto e Coura
Autora

Fernanda Simone Marks
Orientadora

Essa dissertação foi assinada digitalmente pela autora em 02/07/2026 às 13:12:19 e pela orientadora em 03/07/2026 às 09:31:27. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **9RPB.7100.94MK** e clique no botão 'Validar documento'.

Ao meu avô, José Magno Coura (in memoriam), meu mestre da vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar sempre presente nas minhas escolhas e me guiar aos melhores caminhos.

Aos meus pais, Aldo e Rosemary, por todo apoio e incentivo em todas fases da vida, pelos momentos de acolhimento e conselhos. Aos meus irmãos, Igor e Larissa, e cunhados que sempre me deram força, suporte e nunca deixaram de acreditar nos meus sonhos, e aos meus sobrinhos e afilhados que são motivos para ser feliz todos os dias. Aos meus avós paternos (in memoriam) e maternos, sendo fortaleza e inspiração para os estudos e conquistas, sempre com humildade, perseverança e honestidade. À minha grande família que se fazem presentes e vibram com todas conquistas e me ensinam todos os dias. Tudo que eu sou é uma eterna colagem de cada um de vocês.

À minha orientadora, Fernanda Simone Marks, por todo apoio e ensinamentos durante essa jornada, me inspiro na profissional e na mulher incrível que você é. Ao meu coorientador, Leandro de Abreu Fonseca, por todo ensinamento e suporte em durante o experimento. Aos meus amigos que me mostram a leveza da vida ao compartilhar a rotina da pós-graduação.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realizar a pós-graduação. Ao Departamento de Veterinária e ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária por todo auxílio e disponibilidade durante o projeto. Ao Laboratório de Sanidade em Aves e Suínos e ao Laboratório de Pesquisa em Patologia Clínica Veterinária pela estrutura e disponibilidade em realizar as análises.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

"A maior glória em viver não está em nunca cair, mas em nos levantarmos a cada
vez que caímos"
Nelson Mandela

RESUMO

COURA, Yasmim Couto e, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2026. **Proteinograma sérico em infecções bacterianas de suínos: revisão sistemática e estudo experimental com *Mycoplasma hyopneumoniae***. Orientadora: Fernanda Simone Marks. Coorientador: Leandro Abreu da Fonseca.

Mycoplasma hyopneumoniae é o agente primário da pneumonia enzoótica suína (PES), uma das principais enfermidades respiratórias da suinocultura intensiva, caracterizada por curso crônico, impacto negativo sobre o desempenho produtivo e limitações diagnósticas. As proteínas de fase aguda (PFAs) são biomarcadores inflamatórios com potencial para monitoramento objetivo de processos infecciosos em suínos. Esta dissertação avaliou a aplicabilidade das PFAs e do perfil proteico sérico por eletroforese capilar de zona (CZE) por meio de duas abordagens complementares. No Capítulo 1, uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de identificar e avaliar as PFAs envolvidas em processos infecciosos bacterianos em suínos, reunindo dados de 36 estudos (1992–2025). A haptoglobina (Hp) foi a PFA mais frequentemente avaliada e a de resposta mais consistente entre diferentes agentes bacterianos e síndromes clínicas, com correlação frequente à severidade das lesões. Proteína C-reativa (CRP), amiloide sérica A (SAA) e Pig-MAP apresentaram cinéticas e amplitudes complementares, e a análise evidenciou que painéis combinados oferecem maior robustez interpretativa do que marcadores isolados. No Capítulo 2, um modelo experimental de PES foi conduzido com 20 leitões distribuídos em três grupos: controle negativo (n=4), infectados pela cepa de alta virulência *M. hyopneumoniae* UFV01 (n=8) e infectados pela cepa de baixa virulência UFV02 (n=8), com coletas seriadas de sangue de D0 a D35. A CZE revelou aumento das frações alfa e gama nos grupos infectados, compatível com ativação da resposta inata e humoral adaptativa, com o dia 21 pós-inoculação (D21) como principal ponto de discriminação entre grupos. Entre as PFAs avaliadas, alfa-1 glicoproteína ácida, alfa-1 antitripsina e haptoglobina apresentaram diferenças significativas entre grupos infectados e controle predominantemente em D21, sugerindo que esse momento representa o pico da resposta inflamatória sistêmica no modelo experimental. A concordância entre as alterações das PFAs individuais e as frações eletroforéticas reforçou a complementaridade das duas abordagens. Os resultados sustentam que a integração de painéis de PFAs e CZE é eficiente para caracterização e monitoramento da dinâmica inflamatória induzida por *M. hyopneumoniae*, com potencial de aplicação no monitoramento sanitário da suinocultura.

Palavras-chave: biomarcador ; eletroforese capilar; inflamação; pneumonia enzoótica suína; proteína de fase aguda

ABSTRACT

COURA, Yasmim Couto e, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2026.
Serum proteinogram in bacterial infections of swine: a systematic review and experimental study with *Mycoplasma hyopneumoniae*. Adviser: Fernanda Simone Marks. Co-adviser: Leandro Abreu da Fonseca.

Mycoplasma hyopneumoniae is the primary causative agent of porcine enzootic pneumonia (PEP), one of the most prevalent respiratory diseases in intensive swine production, characterized by a chronic course, negative impact on productive performance, and diagnostic limitations. Acute phase proteins (APPs) are inflammatory biomarkers with potential for objective monitoring of infectious processes in swine. This dissertation assessed the applicability of APPs and the serum protein profile obtained by capillary zone electrophoresis (CZE) through two complementary approaches. In Chapter 1, a systematic review was conducted to identify and evaluate APPs involved in bacterial infectious processes in swine, encompassing data from 36 studies (1992–2025). Haptoglobin (Hp) was the most frequently assessed APP and the one with the most consistent response across different bacterial agents and clinical syndromes, with a frequent correlation with lesion severity. C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), and Pig-MAP showed complementary kinetics and response amplitudes, and the analysis indicated that combined panels provide greater interpretive robustness than individual markers. In Chapter 2, an experimental PEP model was conducted with 20 piglets assigned to three groups: negative control (n=4), infected with the high-virulence strain *M. hyopneumoniae* UFV01 (n=8), and infected with the low-virulence strain UFV02 (n=8), with serial blood collections from D0 to D35. CZE revealed increases in the alpha and gamma fractions in infected groups, consistent with activation of the innate inflammatory response and adaptive humoral response, respectively, with day 21 post-inoculation (D21) as the main point of discrimination between groups. Among the APPs evaluated, alpha-1 acid glycoprotein, alpha-1 antitrypsin, and haptoglobin showed significant differences between infected groups and the control, predominantly at D21, suggesting that this time point represents the peak of the systemic inflammatory response in the experimental model. The agreement between changes in individual APPs and their corresponding electrophoretic fractions reinforced the complementarity of the two approaches. The results support the use of integrated APP panels and CZE as an efficient strategy for characterizing and monitoring the inflammatory dynamics induced by *M. hyopneumoniae*, with potential application in swine health monitoring.

Keywords: acute phase protein; biomarker; capillary electrophoresis; inflammation; porcine enzootic pneumonia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Cenário da suinocultura no Brasil	14
2.2 <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> e seu impacto na suinocultura	14
2.3. Proteínas de Fase Aguda.....	16
2.4 Eletroforese capilar	19
2.5 Quantificação das proteínas de fase aguda	20
3. CAPÍTULO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA.....	22
Caracterização de proteínas de fase aguda em infecções bacterianas em suínos: revisão sistemática.....	22
3.1 Resumo.....	23
3.2 Introdução	23
3.3 Material e métodos.....	24
3.4 Resultados	27
3.5 Discussão.....	36
3.6 Conclusão	39
3.7 Referências	39
4. CAPÍTULO 2: ARTIGO CIENTÍFICO	44
Perfil sérico de proteínas de fase aguda e eletroforese capilar em suínos experimentalmente infectados por <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	44
4.1 Resumo.....	45
4.2 Introdução	45
4.3 Material e métodos.....	47
4.4 Resultados	49
4.5 Discussão.....	54
4.6 Conclusão	61
4.7 Referências	61
5. CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS.....	67

1. INTRODUÇÃO GERAL

Pneumonia Enzoótica Suína (PES) é uma das principais enfermidades respiratórias da suinocultura intensiva, com distribuição global e impacto econômico expressivo, tendo como principal agente primário *Mycoplasma hyopneumoniae*. A PES caracteriza-se por curso predominantemente crônico ou subagudo, com lesões pulmonares persistentes que resultam em redução do ganho de peso, piora da conversão alimentar, aumento do índice de mortalidade e elevação dos custos com tratamentos e manejo sanitário (MAES et al., 2008; MAES et al., 2018).

A patogênese do *M. hyopneumoniae* envolve colonização do epitélio ciliado do trato respiratório, com consequente disfunção do mecanismo mucociliar e persistência do estímulo antigênico local (THACKER, 2004). Esse processo favorece a liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que atuam como mediadores centrais da resposta de fase aguda sistêmica, induzindo o fígado a aumentar a síntese de PFAs positivas e reduzir a de PFAs negativas (BAUMANN; GAULDIE, 1994). Essas proteínas apresentam variações mensuráveis em concentração sérica durante processos inflamatórios e infecciosos, com potencial para apoiar decisões clínicas e interpretações epidemiológicas em medicina veterinária (ECKERSALL; BELL, 2010).

O diagnóstico da PES representa um desafio clínico relevante, pois os sinais clínicos e as lesões macroscópicas são sugestivos, mas não definitivos, e a confirmação etiológica demanda abordagem laboratorial específica (THACKER, 2004; MAES et al., 2008). Nesse cenário, ferramentas que permitam monitorar indiretamente a intensidade e a progressão da resposta inflamatória associada à infecção ganham importância, tanto em modelos experimentais quanto em condições de campo. A resposta de fase aguda, componente da imunidade inata, é caracterizada por alterações sistêmicas mediadas por citocinas pró-inflamatórias, que promovem mudanças na síntese hepática de proteínas plasmáticas denominadas proteínas de fase aguda (PFAs) (BAUMANN; GAULDIE, 1994; MURATA et al., 2004).

Em suínos, as principais PFAs positivas descritas incluem a haptoglobina (Hp), a proteína C-reativa (CRP), a amiloide sérica A (SAA) e a proteína maior de fase aguda suína (Pig-MAP), que apresentam cinéticas e magnitudes distintas conforme o estímulo, o agente infeccioso e o contexto sanitário (SACO; BASSOLS, 2022). Revisões recentes indicam que painéis combinados de PFAs oferecem maior robustez interpretativa do que marcadores isolados, uma vez que nenhuma proteína individual

é suficiente para caracterizar de forma abrangente a dinâmica inflamatória em diferentes cenários infecciosos (HEEGAARD et al., 2011). Entretanto, a literatura permanece vaga quanto à aplicação específica de PFAs em infecções por *M. hyopneumoniae*, com dados heterogêneos sobre cinética e magnitude da resposta nesse modelo de inflamação crônica.

A capacidade de *M. hyopneumoniae* de suprimir a resposta imune local e comprometer o mecanismo mucociliar favorece a entrada e a multiplicação de outros agentes patogênicos, estabelecendo interações que caracterizam o Complexo de Doenças Respiratórias dos Suínos (CDRS) e ampliam ainda mais o impacto produtivo das afecções respiratórias (PIETERS; MAES, 2019). Nesse contexto, a suinocultura brasileira, que ocupa a quarta posição no ranking mundial de produção de carne suína, com movimentação financeira superior a R\$ 371,6 bilhões e mais de um milhão de empregos diretos e indiretos em 2023 (ABCS, 2024; ABPA, 2024), é particularmente vulnerável ao impacto da PES, tornando necessário o desenvolvimento de ferramentas de monitoramento e diagnóstico mais sensíveis e aplicáveis em condições de campo.

Complementarmente à quantificação específica de PFAs por métodos imunológicos, técnicas eletroforéticas de fracionamento proteico sérico contribuem para uma leitura integrada do perfil proteico, permitindo a identificação de alterações em frações associadas tanto à resposta de fase aguda (frações alfa e beta) quanto à ativação imune adaptativa (fração gama). A eletroforese capilar de zona (CZE), em particular, é descrita como técnica eficiente, automatizada e de rápida análise, com baixo consumo de amostra e boa reprodutibilidade, o que favorece seu uso como ferramenta de triagem e suporte interpretativo quando associada à quantificação de marcadores específicos (TAVARES, 1996; WEINBERGER, 2000).

As proteínas de fase aguda (PFAs) têm sido empregadas como biomarcadores da resposta inflamatória sistêmica em diversas espécies, com potencial para apoiar decisões clínicas e interpretações epidemiológicas na medicina veterinária (ECKERSALL; BELL, 2010). Em suínos, as principais PFAs positivas incluem haptoglobina (Hp), amiloide sérica A (SAA), proteína C-reativa (CRP) e Pig-MAP, cada uma com cinéticas, magnitudes e especificidades distintas conforme o agente e o contexto sanitário (MURATA et al., 2004; SACO; BASSOLS, 2022). Apesar do seu potencial, a interpretação de PFAs requer cautela, pois esses marcadores refletem inflamação sistêmica sem indicar a etiologia específica, o que reforça a

recomendação de abordagens combinadas e contextualizadas, integrando achados clínicos, lesões, dados de manejo e diagnóstico etiológico (THACKER, 2004; ECKERSALL; BELL, 2010).

Esta dissertação foi organizada em dois capítulos: o Capítulo 1 consiste em uma revisão sistemática com o objetivo de identificar e sintetizar as principais PFAs associadas a infecções bacterianas em suínos, avaliando sua frequência de uso, padrões de resposta, matrizes biológicas e relação com diferentes agentes; o Capítulo 2 apresenta um estudo experimental que quantifica PFAs e avalia frações proteicas séricas por CZE em suínos infectados experimentalmente por *M. hyopneumoniae*, integrando métodos imunológicos e perfil eletroforético para uma percepção abrangente da dinâmica inflamatória sistêmica. Ao integrar a síntese de evidências e a investigação experimental controlada, busca-se contribuir para a compreensão da utilidade e das limitações das PFAs e do perfil proteico sérico como ferramentas de monitoramento de processos infecciosos bacterianos na suinocultura.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cenário da suinocultura no Brasil

O Brasil ocupa a quarta posição no ranking do mercado mundial de produção de carne suína, contribuindo com mais de cinco mil toneladas no ano de 2023 e exportando mais de mil toneladas. Além disso, o consumo de carne suína contabilizado por quilograma por habitante (kg/hab) aumentou aproximadamente 4 kg em uma década, totalizando 18,3 kg/hab e evidenciando a valorização da carne suína na alimentação brasileira (ABPA, 2024).

A região sul é a maior produtora de carne suína no Brasil, contando com mais de um milhão de matrizes tecnificadas. Seguida pelo sudeste, que contabiliza mais de 300 mil matrizes, sendo o estado de Minas Gerais responsável por mais de 70% do plantel de matrizes (ABCS, 2024). Em quarto lugar em produção de carne no Brasil, Minas Gerais contabiliza mais de 400 mil suínos, sendo considerado o maior produtor da região sudeste (IBGE, 2023).

Referente ao mercado financeiro, a suinocultura foi responsável pela movimentação de mais de 350 bilhões dentro e fora das granjas, proporcionando cerca de 150 mil empregos diretos e mais de um milhão de empregos indiretos em 2023 (ABCS, 2024). A receita no mesmo ano foi de mais de dois milhões e meio apenas com as exportações. O crescimento da suinocultura no país é inegável, já que em uma década duplicou tanto o volume quanto a receita nas exportações de carne suína (ABPA, 2024).

2.2 *Mycoplasma hyopneumoniae* e seu impacto na suinocultura

As bactérias do gênero *Mycoplasma* são fenotipicamente diferentes de outras bactérias pela ausência de parede celular e por serem os menores microrganismos associados à autorreplicação (RAZIN, 1973). A ausência da parede celular possibilita uma morfologia pleomórfica podendo medir entre 0,2 a 0,8 μm de diâmetro, pequeno genoma que codificam 500 a 1000 genes (GAUTIER-BOUCHARDON, 2018). A expressão gênica e outras características genéticas reforçam a semelhança às bactérias gram-positivas, como ancestrais. Entretanto, há uma limitação metabólica e das vias enzimáticas associada à maioria das bactérias (DYBVIG & VOELKER, 1996;

SIMIONATTO et al., 2013). No entanto, mesmo com essas limitações, são capazes de replicação independente e parasitismo, provocando doenças de grande impacto econômico, como PES (CÓRDOVA et al., 2016). *M. hyopneumoniae* foi isolado pela primeira vez em 1957 no Reino Unido, cepa conhecida como J, e em 2005 teve pela primeira vez seu genoma sequenciado (KOBISCH e FRIIS, 1996; VASCONCELOS et al., 2005). Atualmente, há quatro genomas brasileiros sequenciados e depositados no GenBank, sendo eles 7.422 e 7.448 (VASCONCELOS et al., 2005; SIQUEIRA et al., 2013) e UFV01 e UFV02 (TOLEDO et al., 2023).

M. hyopneumoniae é um patógeno específico de suínos domésticos (*Sus scrofa domesticus*) e javalis (*Sus scrofa scrofa*) e com distribuição global (LEAL ZIMMER et al., 2020). Este agente é considerado o agente primário da PES, doença respiratória de caráter crônico caracterizada por broncopneumonia, e responsável por significativas perdas econômicas no setor da suinocultura, sendo relacionado ao aumento de uso de medicamentos e vacinação e queda do desempenho dos suínos (MAES et al., 2008).

M. hyopneumoniae provoca uma destruição do epitélio ciliar e a supressão imunológica, possibilitando a entrada de outros patógenos e ocasionando infecções secundárias, agravando o quadro clínico (BAI et al., 2013; LIU et al., 2017). A predisposição das infecções concomitantes na maioria das vezes é de caráter bacteriano, podendo haver agentes virais e parasitários envolvidos (PIETERS; MAES, 2019).

Os sinais clínicos aparecem de 10 a 16 dias após a infecção, podendo variar nas condições de campo e tem como principal característica a tosse seca e crônica (MAES et al., 2008). Em relação às lesões macroscópicas, a consolidação pulmonar na região cranioventral é a mais clássica, e está geralmente localizada nos lobos apicais, cardíacos e intermediários (VALENÇA et al., 2016; SARTURI et al., 2021; TOLEDO et al., 2023). As lesões microscópicas são determinadas, principalmente, pela perda ciliar no epitélio respiratório, hiperplasia do tecido linfóide broncoalveolar e, quando há infecções secundárias nota-se infiltração de neutrófilos e macrófagos no lúmen dos bronquíolos, além do acúmulo de linfócitos e plasmócitos nas áreas peribrônquicas, peribronquiolares e perivasculares (BLANCHARD et al., 1992; DEENEY et al., 2019).

O diagnóstico assertivo da infecção causada pelo *M. hyopneumoniae* é realizado pela confirmação laboratorial, mas os sinais clínicos e lesões oferecem um

diagnóstico sugestivo (THACKER, 2004). Apesar do isolamento ser considerado importante para o diagnóstico etiológico, não é considerada uma prática de rotina quando se trata do *M. hyopneumoniae* devido à dificuldade e complexidade no isolamento deste agente. Portanto, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é considerada a principal técnica utilizada para detecção do microrganismo e, conseqüentemente, da sua relação com a presença da infecção no animal (CALSAMIGLIA et al., 1999). O uso da imunofluorescência merece cautela na interpretação, visto que a imunofluorescência pode apresentar uma sensibilidade limitada e, principalmente, apresentar reação cruzada com outras espécies de micoplasmas suínos, resultando em falsos-positivos e dificultando a interpretação. A sorologia, por sua vez, é útil para triagem, mas reflete exposição em nível de rebanho sem indicar propriamente a infecção ativa no indivíduo (SORENSEN et al. 1997).

As principais medidas de controle da PES são por meio das práticas de biossegurança, práticas de manejo adequadas e vacinação regular (PIETERS; MAES, 2019). Entretanto, a vacinação reduz o impacto do *M. hyopneumoniae* no suíno, mas não previne a infecção, fornecendo uma proteção parcial para cepas diversas e possibilitando a manutenção do agente no rebanho (MAES et al., 2008). A fim de diminuir as consequências da PES e outras doenças, o uso de antimicrobianos é uma realidade nas granjas e, na maioria das vezes, utilizados como terapêutica de rebanho (MAES et al., 2020). Os antimicrobianos para doenças respiratórias apresentam maior eficácia quando administrados por via parental (VICCA, 2005). A prática de ofertar medicamentos na água e ração ainda são presentes, tendo a desvantagem de além da possibilitar a pressão de seleção da resistência antimicrobiana nos animais saudáveis, a dose (geralmente subdose) tende a ser ineficaz para o animal doente (MAES et al., 2018).

2.3 Proteínas de Fase Aguda

Proteínas de fase aguda (PFAs) são responsáveis pela modulação da resposta à inflamação, infecção, estresse ou lesão tecidual modificando a sua concentração (MURATA et al., 2004). Essas proteínas plasmáticas são, em maioria, de origem hepática e reguladas pelas citocinas pró-inflamatórias, sendo classificadas em PFAs positivas ou negativas (BAUMANN; GAULDIE, 1994). PFAs são amplamente utilizadas para diferenciar infecções clínicas e subclínicas (PETERSEN et al., 2002),

inflamações agudas e crônicas (HORADAGODA et al., 1999), avaliar o bem-estar animal e o tratamento de doenças (LAURITZEN et al., 2003; PIÑERO et al., 2007).

A ceruloplasmina, proteína C-reativa (CRP), alfa-1 glicoproteína ácida (AGP), haptoglobina (Hp) e Pig-MAP são PFAs positivas, ou seja, tem suas concentrações aumentadas no sangue quando há presença de um processo inflamatório no organismo do hospedeiro. Já as PFAs negativas são reconhecidas pela diminuição de suas concentrações séricas, sendo elas apolipoproteína AI e albumina, por exemplo (LAMPREAVE et al., 1994; CARPINTERO et al., 2007; HEEGAARD et al., 2011). Em suínos, as duas principais PFAs são a proteína de fase aguda principal do suíno (Pig-MAP) e a Hp, podendo estar aumentadas mais de 10 vezes em infecções bacterianas e outros modelos experimentais (PETERSEN et al., 2004; HEEGARD et al., 2011).

A Pig-MAP apresenta aumento expressivo em resposta a infecções bacterianas, inflamações crônicas e estresse sanitário (PIÑERO et al., 2009). Sua expressão é regulada predominantemente pela IL-6 em hepatócitos primários, e sua função biológica está associada à modulação negativa da inflamação, atuando na regulação da resposta imune exacerbada (GONZÁLEZ-RAMÓN et al., 2000; CHOI-MIURA et al., 2000). Estudos demonstram que a Pig-MAP é particularmente útil como marcador de inflamação subclínica, uma vez que pode permanecer elevada mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes, podendo ser utilizada em avaliações de status sanitário de granjas comerciais (PIÑERO et al., 2009).

A Hp é uma PFA positiva amplamente detectada em suínos por sua associação com inflamação bacteriana, tanto em infecções respiratórias quanto sistêmicas (PIÑERO et al., 2007). Elevações séricas foram demonstradas em infecção natural ou experimental por *Actinobacillus pleuropneumoniae* (HALL et al., 1992; SORIANO et al., 2005; HEEGAARD et al., 2011) e também após desafio intranasal por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella multocida* toxigênica, agentes relevantes no complexo respiratório suíno (FRANCISCO et al., 1996). Na presença de infecções por *Streptococcus suis*, já foi observado que a Hp também se eleva tanto em quadros clínicos quanto subclínicos, com resposta mensurável e potencial para vigilância de rebanho (KNURA-DESZCZKA et al., 2002; SORENSEN et al., 2006).

A amilóide sérica A (SAA) é frequentemente descrita como componente altamente responsivo da resposta de fase aguda (MURATA et al., 2004). Em suínos, há evidências de regulação diferencial de isoformas de SAA em resposta à infecção

bacteriana, sugerindo um sistema modulável e potencialmente informativo para caracterização da resposta do hospedeiro (SKOVGAARD et al., 2009).

A CRP tem sido utilizada em suínos como marcador sistêmico, aparecendo em estudos que avaliam resposta imune e biomarcadores em infecções bacterianas (ECKERSALL; BELL et al., 2010). Em infecção experimental por *A. pleuropneumoniae*, a CRP foi descrita como indicador sensível de infecção quando avaliada em conjunto com Hp, Pig-MAP e SAA (HEEGAARD et al., 2011).

Além das PFAs positivas, a quantificação de PFAs negativas pode ser informativa, como por exemplo, a Alipoproteína A-I apresenta redução durante processos de fase aguda induzidos experimentalmente em suínos, destacando que a resposta de fase aguda envolve não apenas aumento de marcadores, mas também reconfiguração de proteínas associadas ao metabolismo e transporte lipídico (CARPINTERO et al., 2005). Esse aspecto fortalece abordagens que avaliam perfis combinados como estratégia de maior robustez interpretativa (HEEGAARD et al., 2011).

O mecanismo pelo qual a resposta de fase aguda é desencadeada envolve uma sequência coordenada de eventos a partir do reconhecimento do patógeno. Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como lipopolissacarídeos bacterianos e lipoproteínas de micoplasmas, são reconhecidos por receptores do tipo toll (TLRs) em macrófagos e monócitos, induzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-6, IL-1 β e TNF- α (BAUMANN; GAULDIE, 1994). A IL-6, em especial, atua sobre hepatócitos via receptor gp130, ativando a via JAK-STAT3 e induzindo a transcrição de genes de PFAs positivas, ao mesmo tempo em que suprime a síntese de PFAs negativas como albumina e transferrina. Embora a síntese hepática seja predominante, a expressão de PFAs também ocorre em outros tecidos, incluindo linfonodos, glândulas salivares, pulmão e trato gastrointestinal, contribuindo para a resposta inflamatória local e sistêmica (MURATA et al., 2004; SACO; BASSOLS, 2022).

A interpretação das concentrações de PFAs deve considerar que variáveis fisiológicas e de manejo influenciam os valores basais e a magnitude da resposta. A idade é um dos principais fatores: leitões recém-nascidos apresentam concentrações séricas distintas de animais em crescimento e adultos, com variações observadas especialmente em Hp e transferrina ao longo das fases produtivas (MURATA et al., 2004). A raça também pode modular a intensidade da resposta: estudos com modelos

de infecção por *A. pleuropneumoniae* demonstraram diferenças significativas na magnitude da resposta de PFAs entre raças como Landrace Alemã, Pietrain, Large White e Hampshire, sugerindo componente genético na regulação dessas proteínas (BENGA et al., 2009). O sexo exerce influência limitada, porém documentada em algumas espécies e condições específicas. A dieta e o estado nutricional podem afetar concentrações basais, especialmente de proteínas cujo metabolismo depende de micronutrientes como ferro e cobre, sendo relevantes para a ceruloplasmina e a transferrina. Por fim, o uso de antibióticos pode suprimir a resposta inflamatória e, conseqüentemente, atenuar as concentrações de PFAs, o que deve ser considerado ao interpretar resultados de animais sob tratamento (ECKERSALL; BELL, 2010; SACO; BASSOLS, 2022).

2.4 Eletroforese capilar

A movimentação eletroforética promove o fracionamento das moléculas por meio da criação de um campo elétrico. Este movimento permite a separação em sub grupos proteicos por meio da carga e tamanho das proteínas (THRALL, 2007; SCOTT; STOCKHAM, 2011). A aplicação da eletroforese com auxílio de capilares de sílica fundida revolucionou o conceito de separação de moléculas, pois a utilização dos capilares tem como vantagem a aplicação de altas voltagens que agilizam a corrida e reduzem o efeito Joule, além de ser aplicado um pequeno volume da amostra (TAVARES, 1996; WEINBERGER, 2000). O equipamento é constituído basicamente por um capilar, com diâmetro interno entre 20 e 100 μm e comprimento entre 20 e 60 cm, com as extremidades mergulhadas em um recipiente contendo eletrólito e eletrodos ligados a um gerador de alta voltagem. A partir deste detector, é gerado um gráfico que mostra a evolução da corrida eletroforética em função do tempo, denominado de eletroferograma (PETRUCI et al., 2022). Essa corrida eletroforética permite dividir as proteínas em albumina, α , β , γ -globulinas, e suas respectivas subfrações proteicas.

Na eletroforese capilar de zona (CZE), modalidade mais utilizada para fracionamento proteico sérico, cada fração representa um agrupamento funcional distinto de proteínas. A albumina é a proteína sérica mais abundante, com função de transporte de moléculas diversas e manutenção da pressão oncótica, sendo classificada como proteína de fase aguda negativa, pois sua concentração diminui

durante processos inflamatórios. As alfa-globulinas (alfa-1 e alfa-2) compreendem principalmente proteínas de fase aguda positivas: a fração alfa-1 inclui a alfa-1 glicoproteína ácida (AGP) e a alfa-1 antitripsina, enquanto a fração alfa-2 agrega a haptoglobina (Hp) e a ceruloplasmina (Cp). As beta-globulinas (beta-1 e beta-2) contêm transferrina, uma PFA negativa, além de componentes do sistema complemento. Já as gama-globulinas correspondem predominantemente às imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), refletindo tanto a resposta imune adaptativa humoral quanto a expansão linfóide associada a processos infecciosos crônicos, como a hiperplasia do tecido linfóide broncoassociado (BALT) observada na PES (PRICE et al., 1987; BURTIS et al., 2012).

Em medicina veterinária, a eletroforese capilar tem sido empregada para avaliação do perfil proteico sérico em diversas espécies, com vantagens sobre a eletroforese em gel de agarose em termos de automação, reprodutibilidade e objetividade na quantificação das frações (PETERSEN et al., 2004; CRAY et al., 2009). Em suínos, os valores de referência para as frações proteicas por CZE ainda carecem de maior padronização, uma vez que fatores como raça, idade, sexo e condição sanitária podem influenciar os valores basais. A combinação da CZE com a quantificação específica de PFAs por métodos imunológicos potencializa o poder interpretativo, pois permite correlacionar as alterações nas frações eletroforéticas com os marcadores moleculares responsáveis por essas alterações, abordagem que amplia a sensibilidade diagnóstica sem aumentar expressivamente os custos analíticos (GABAY; KUSHNER, 1999; CERÓN et al., 2008).

2.5 Quantificação das proteínas de fase aguda

A utilização do ELISA para a quantificação das proteínas de fase aguda tem ganhado destaque nos últimos anos, evidenciando novas aplicações dessas ferramentas no diagnóstico e monitoramento do estado sanitário de rebanhos (PETERSEN et al., 2004; MURATA et al., 2004). Piñero et al. (2009) demonstraram a eficácia do ELISA ao compararem as concentrações de Pig-MAP em fazendas com diferentes níveis de saúde. O estudo revelou que propriedades com bom estado sanitário apresentaram uma média de concentração de 0,83 mg/mL, enquanto aquelas com baixo estado sanitário atingiram 1,68 mg/mL. Além disso, foi observada uma variação na concentração dessas proteínas entre diferentes faixas etárias,

especialmente em fazendas com menor status sanitário, ressaltando o potencial desses biomarcadores para o acompanhamento da saúde animal.

A turbidimetria é uma técnica que se baseia na dispersão da luz causada por partículas em suspensão na amostra. Em ensaios imunoturbidimétricos, a formação de complexos antígeno-anticorpo leva a um aumento da turbidez da solução, o que leva a quantificação da amostra (PRICE et al., 1987; BURTIS et al., 2012). Esta técnica pode ser utilizada para a determinação de proteínas de fase aguda devido à rapidez e aplicabilidade em análises de rotina. A quantificação de PFAs por turbidimetria é uma alternativa eficiente, principalmente quando a agilidade na obtenção de resultados é um fator decisivo, como no monitoramento de processos inflamatórios em diversas espécies (ABDULLAH, 2021). Estudos descrevem o desenvolvimento e validação de ensaios imunoturbidimétricos para proteínas como a CRP demonstrando precisão, reprodutibilidade e aplicabilidade para rotina clínica e laboratorial (GABAY; KUSHNER, 1999; CERÓN et al., 2008; CHRISTENSEN et al., 2014). Embora possa apresentar diferenças de sensibilidade em comparação com o ELISA, a turbidimetria é uma ferramenta robusta para muitas aplicações diagnósticas e de acompanhamento de doenças (PRICE et al., 1987; CÉRON, et al. 2005)

3. CAPÍTULO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA

Caracterização de proteínas de fase aguda em infecções bacterianas em suínos: revisão sistemática

Yasmim Couto e Coura¹; Fernanda Simone Mark^{1*}

*autor para correspondência: fernanda.marks@ufv.br

¹Laboratório de Sanidade de Aves e Suínos, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa-MG, Brasil

** Manuscrito formatado nas normas do periódico *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*

3.1 Resumo

As infecções bacterianas representam um importante desafio sanitário na suinocultura, estando associadas a perdas produtivas, como o aumento da mortalidade, e impactos no bem-estar animal. A resposta de fase aguda constitui um componente relevante da imunidade inata frente a processos infecciosos, sendo caracterizada pela modulação das concentrações séricas de proteínas de fase aguda (PFAs). O objetivo desta revisão sistemática foi identificar e evidenciar as principais PFAs associadas a infecções bacterianas em suínos, avaliando sua frequência de uso, padrões de resposta, tipos de amostra e relação com diferentes agentes bacterianos. A revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA, com buscas nas bases *Web of Science*, *PubMed* e *Scopus*, resultando na inclusão de 36 estudos publicados entre 1992 e 2025. Os resultados demonstram que a haptoglobina (Hp) é a PFA mais frequentemente avaliada e a mais consistentemente associada a infecções respiratórias, entéricas e sistêmicas, independentemente do agente bacteriano. A proteína C-reativa (CRP) apresentou utilidade complementar, especialmente em infecções sistêmicas e sepse, embora com resposta dependente do modelo experimental e da janela de amostragem. Já a proteína amilóide sérica A (SAA) exibiu comportamento típico de proteína de fase aguda rápida, com evidências de regulação isoforma-específica e participação na resposta inflamatória local. Enquanto que a Pig-MAP (ITI4) destacou-se principalmente em abordagens multiparamétricas e em matrizes alternativas, indicando maior aplicabilidade em condições de campo. Em conjunto, os achados indicam que utilizar uma PFA isolada não é suficiente para caracterizar de forma abrangente infecções bacterianas em suínos, sendo recomendada a utilização de painéis combinados de PFAs para aumentar a compreensão da dinâmica inflamatória.

Palavras-chave: Biomarcadores; haptoglobina; infecções bacterianas; inflamação; pig-MAP.

3.2 Introdução

As infecções bacterianas são um dos principais problemas sanitários da suinocultura, impactando negativamente nos índices de desempenho produtivo e bem-estar, e aumentando a frequência de mortalidade e os custos com tratamentos

^{29,30} Infecções por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*,

Salmonella enterica sorovar typhimurium e *Streptococcus suis* são exemplos de doenças respiratórias, entéricas e sistêmicas, causadas por agentes endêmicos na suinocultura ^{2,7,18}

A resposta de fase aguda constitui a imunidade inata perante à infecção bacteriana, sendo caracterizada por alterações no metabolismo proteico, principalmente hepático, levando à modulação da concentração de proteínas de fase aguda (PFAs) na circulação sistêmica e em tecidos periféricos ¹⁰ Em suínos, diversas PFAs já foram descritas, incluindo haptoglobina (Hp), proteína C-reativa (CRP), amilóide sérica A (SAA) e a proteína maior de fase aguda suína Pig-MAP (ITIH4), além de proteínas de fase aguda negativas como albumina, transferrina e apolipoproteína A-I ^{9,10,44}

O interesse nas PFAs séricas como sinalizadoras da infecção bacteriana se baseia na indução relativamente rápida, da correlação com a intensidade da inflamação e, em alguns casos, da associação com severidade clínica e extensão das lesões ^{2,3} Além disso, estudos demonstraram que é possível a detecção de PFAs em amostras alternativas como fluido oral, lavado broncoalveolar (BALF), líquido cefalorraquidiano e tecidos infectados ^{19,22,32}

Apesar do número de publicações, a literatura permanece limitada quanto aos agentes bacterianos investigados, aos modelos experimentais utilizados, às amostras biológicas avaliadas e às PFAs consideradas. Até o momento, não há uma síntese sistemática que consolide, de forma comparativa, quais PFAs estão mais relacionadas a infecções bacterianas em suínos, bem como suas diferenças de cinética, aplicabilidade diagnóstica e relevância em condições experimentais e de campo. Diante disso, o objetivo desta revisão sistemática é identificar as principais PFAs associadas a infecções bacterianas em suínos, avaliando sua frequência de uso, padrões de resposta, materiais biológicos e relação com os diferentes agentes, com foco em sua utilidade como biomarcadores inflamatórios.

3.3 Material e métodos

3.3.1 Estratégia de pesquisa

O protocolo desta revisão sistemática foi desenvolvido com base na estratégia PICOS (população, intervenção/exposição, comparação, desfecho e desenho do estudo), com o objetivo de responder à questão: “Quais são as principais proteínas de

fase aguda em infecções bacterianas em suínos?”. A revisão foi conduzida em conformidade com as diretrizes PRISMA³⁵. A busca bibliográfica foi realizada nas bases *Web of Science*, *PubMed* e *Scopus*, incluindo artigos originais publicados até agosto de 2025. Os termos foram aplicados em títulos, resumos e palavras-chave, combinando descritores relacionados à espécie, às proteínas de fase aguda e ao componente infeccioso bacteriano, utilizando-se a lógica booleana: (“*swine*” OR “*porcine*” OR “*pigs*”) AND (“*acute phase proteins*” OR “*haptoglobin*” OR “*C-reactive protein*” OR “*pig-map*”) AND (“*bacterial infection*” OR “*bacteremia*” OR “*sepsis*”). A partir do resultado da pesquisa, o fluxograma (**Figura 1**) evidencia os processos realizados na seleção dos artigos, retirando os artigos duplicados e excluindo com base nos critérios no resumo dos artigos. Após isso, foi realizada uma leitura textual completa dos incluídos na primeira etapa e analisados novamente, para a extração dos dados.

3.3.2 Critérios de seleção

Para que um estudo fosse incluído nesta revisão, foram avaliados os seguintes critérios: (1) infecções bacterianas confirmadas, naturais ou induzidas, em suínos em qualquer idade ou sexo; (2) análise quantitativa da resposta de proteína de fase aguda, mesmo que não seja o principal objetivo do estudo. Já em relação aos critérios de exclusão, foram aplicados: (1) não identificar qual bactéria usada para o estudo; (2) inclusão de terapias antimicrobianas e/ou vacinas; (3) análises de diferentes dietas ou uso de probióticos; (4) estudos com qualquer outro mamífero sem ser suíno; (5) associação com agentes virais; (6) artigos de revisão, tese ou dissertação; (7) textos completos inacessíveis.

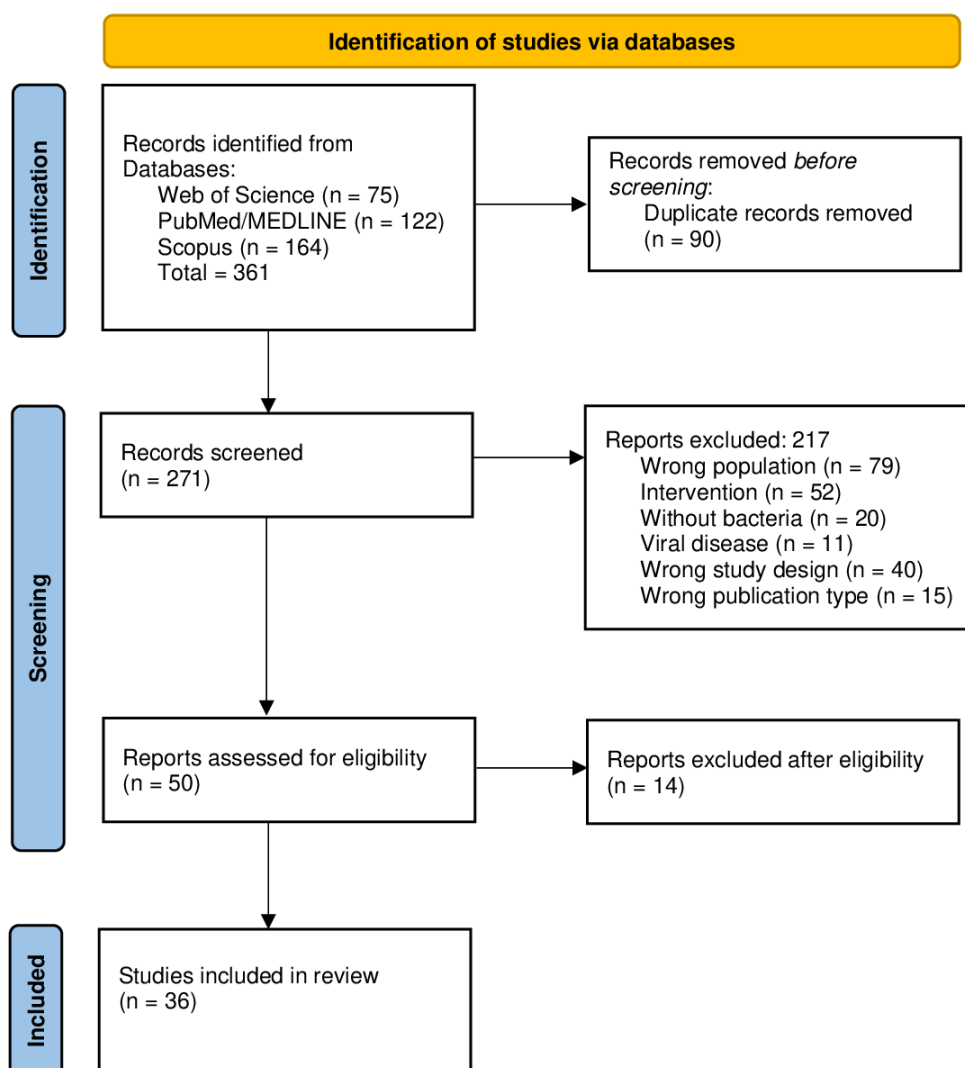


Figura 1 – Fluxograma da revisão sistemática com a descrição dos processos da seleção dos artigos, de acordo com o PRISMA.

3.3.3 Extração de dados

Os registros recuperados foram organizados e triados com auxílio da plataforma *Rayyan*. Após a seleção por títulos e resumos, os estudos elegíveis foram obtidos em texto completo e lidos integralmente, sendo analisados novamente para inclusão na revisão. A extração de dados foi conduzida com foco na resposta de proteínas de fase aguda perante à infecção bacteriana, registrando: as PFAs mensuradas, o agente bacteriano e a condição infecciosa estudada, o tipo de amostra, o tipo de estudo, bem como uma síntese do resultado e informações sobre a condução experimental. Os estudos incluídos na revisão abrangeram o período de publicação de 1992 a 2025.

3.4 Resultados

A análise sistemática dos estudos incluídos (**Tabela 1**) avalia a resposta de fase aguda em suínos a partir da modulação das PFAs em diferentes cenários. No contexto, as pesquisas apresentam análises tanto em infecções bacterianas induzidas ou naturais, com diferentes patógenos e uma variabilidade na coleta de amostras. Em geral, os estudos demonstraram uma elevação das PFAs positivas perante infecções bacterianas e ressaltaram a importância de uma análise combinada entre proteínas para verificar e aumentar a sensibilidade como marcadores de inflamação.

Tabela 1. Extração dos dados dos 36 artigos selecionados incluindo o modelo do estudo, o agente bacteriano, o tipo de amostra, a modulação das PFAs analisadas perante a infecção.

Estudo	Amostra	Agente bacteriano	PFAs	Síntese	Ref.
Sepse - experimental	Soro	<i>Staphylococcus aureus</i>	CRP	As medições de CRP não revelaram aumentos ou variações significativas durante o período de análise (4h).	[24]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>A. pleuropneumoniae</i>	CRP, Hp, Cp, TFR	A CRP, Hp e Cp evidenciaram um aumento significativo no dia 4 pós infecção. A TFR apresentou uma diminuição no dia 4, como esperado para uma PFA negativa. As PFAs voltaram ao nível basal ou até menores ao dia 21.	[12]
Artrite - Experimental	Soro	<i>S. suis</i>	CRP, SAA, Hp, pig-MAP, ApoA-I	A SAA e CRP responderam precocemente (1° e 2° dia). CRP se mostrou elevada durante a maior parte do experimento, enquanto SAA diminuiu rápido. Hp e pig-MAP aumentaram lentamente e permaneceram elevadas. ApoA-I teve seu mínimo quando SAA e PCR atingem seu máximo, sendo precoce.	[46]

Sepse - Experimental	Soro	<i>S. suis</i>	ApoA-I, pig-MAP	ApoA-I como PFA negativa, apresentou uma redução de 50% no primeiro dia pós-infecção, mas os valores mínimos foram vistos no 2° e 3°. A pig-MAP evidenciou um aumento, variando de 12 a 40 vezes os valores iniciais, nos dias 4 e 6 pós-infecção.	[4]
Disenteria - Experimental	Soro	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	SAA	SAA aumentada em animais apresentando sinais clínicos durante os primeiros três dias, seguido de uma diminuição até o dia 7.	[14]
Disenteria - Campo	Fluido oral	<i>Escherichia coli</i>	Hp, Pig-MAP	Hp e pig-MAP foram significativamente diferentes entre o grupo saudável e infectado. Hp apresentou um aumento médio de 3,8 vezes no grupo infectado em relação ao saudável, e Pig-MAP de 2,8 vezes, aproximadamente.	[26]
Meningite - Campo	Fluido oral	<i>S. suis</i>	Hp, Pig-MAP	Aumento significativo de Hp e Pig-MAP na saliva dos suínos infectados em relação aos saudáveis, corroborando com o desempenho de outros grupos de animais analisados, como os relacionados ao estresse.	[19]
Sepse - Experimental	Soro	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CRP	CRP não apresentou aumento, limitando sua utilidade diagnóstica na janela avaliada de 18 h de análise da bacteremia.	[47]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>M. hyopneumoniae</i>	CRP	A CRP evidenciou um aumento nas concentrações médias tanto no grupo controle quanto no infectado. No entanto, nenhum dos dois grupos apresentaram um aumento linear, não sendo considerado relevante como indicador da infecção.	[29]

Infecção respiratória - Campo	Soro e fluido oral	<i>A. pleuropneumoniae</i>	CRP, Hp	A concentração de CRP e Hp foi maior no fluido oral (5,9 e 4,4 vezes) do que no soro (4,0 e 3,8 vezes).	[27]
Infecção respiratória - Experimental	Soro e BALF	<i>A. pleuropneumoniae</i>	Hp	Hp aumentou significativamente em três das quatro raças analisadas durante o período pré infecção até o 4º dia pós-infecção. Houve uma correlação positiva com os escores clínicos, exceto a Pietran.	[3]
Infecção respiratória - Experimental	BALF	<i>A. pleuropneumoniae</i>	AGP, Hp, TFR,	No 4º dia pós-infecção, Hp foi menor em suínos Hampshire, e AGP e transferrina foram menores em suínos Landrace Alemã. No 20º dia, AGP e Hp foram menores em suínos menores em Hampshire.	[15]
Infecção respiratória - Experimental	Fígado	<i>A. pleuropneumoniae</i>	SAA, CRP, Hp, FGG, Pig-MAP, Alb, TFR, ApoA-I	Os genes que mais expressaram foram SAA e pig-MAP. Hp, CRP e FGG também aumentaram. Já as PFAs negativas, Alb, TFR e ApoA-I, apresentaram expressões menores, sendo TFR e Alb as mais destacadas das PFAs negativas.	[41]
Osteomielite - Experimental	Fígado, soro, osso	<i>S. aureus</i>	SAA, CRP, Hp, Pig-MAP, TFR	A expressão gênica do tecido ósseo infectado apresentou um aumento em pig-MAP e uma diminuição de TFR significativos, mas CRP e Hp não apresentaram. A expressão hepática evidenciou aumento em pig-MAP, CRP e SAA, apenas. Já a concentração sérica de CRP, SAA e Hp estavam elevados no dia 5 mas diminuíram logo após.	[20]

Infecção respiratória - Experimental	Pulmão , fígado, glândulas, BALF, soro, fluido oral	<i>A. pleuropneumoniae</i>	Hp, SAA, CRP	A expressão gênica de SAA apresentou aumento significativo em todos tecidos, exceto na amígdala. Na glândula salivar, todas PFAs aumentaram significativamente em relação ao controle. As concentrações de CRP no soro aumentou após oito horas pós-infecção, embora Hp ficaram inalteradas. Na saliva, CRP e Hp apresentaram níveis aumentados nos animais infectados.	[38]
Disenteria - Experimental	Soro	<i>S. enterica</i> sorovar Typhimurium e <i>E. coli</i> enterotoxigênica K88	Pig-MAP	Pig-MAP aumentou significativamente em casos com fezes muito viscosa e aquosas com ou sem sangue. Entretanto, os animais que tiveram sem diarreia ou leve apresentaram pig-MAP semelhante ao grupo controle.	[18]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>A. pleuropneumoniae</i>	SAA, CRP, Hp	O aumento das PFAs ocorre após 24 horas pós-infecção). Hp apresentou a maior média em 48 hpi, CRP estabilizou nas 24 e 48 hpi em animais infectados. SAA teve o pico em 48 horas seguido de uma leve queda em 72 hpi.	[7]
Infecção respiratória - Campo	Soro	<i>M. hyopneumoniae</i>	Hp	Em animais com Pneumonia Enzoótica Suína apresentaram maior concentração de Hp no abate. No entanto, ressalta a limitação influenciada pela estrutura da granja.	[1]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>M. hyorhinis</i>	Hp	Em duas linhagens de leitões relacionadas a resposta imune, obteve-se a Hp maior na linhagem com baixa resposta imune, exceto no dia 3 pós-infecção. Em contrapartida, a alta linhagem manteve a Hp em menor concentração.	[21]

Sepse - Experimental	Soro	<i>S. aureus</i>	CRP	CRP aumenta acompanhando a seps e alterações sistêmicas, principalmente a temperatura corporal. Além disso, ressalta-se um pico notável nas 36 horas pós-infecção.	[24]
Disenteria - Experimental	Soro	<i>S. enterica</i> sorovar Typhimurium	Hp	Hp aumentou nos leitões infectados em paralelo com os sintomas clínicos, atingindo o pico 3 e 7 dias pós infecção, e retornando aos níveis normais no dia 14 pós-infecção.	[23]
Osteomielite - Experimental	Soro	<i>S.aureus</i>	Hp	Hp aumentou em todos os animais infectados do 1° ao 10° dia pós-inoculação, seguida de uma diminuição em direção ao nível basal.	[13]
Complexo de doenças - Experimental	Soro	<i>A. pleuropneumoniae</i> ; <i>S. suis</i> ; <i>M. hyosynoviae</i>	CRP; Hp; pigMAP; SAA; Alb; TFR; ApoA1	As principais PFAs relevantes para o estudo foram: CRP, Hp, pig-MAP e ApoA-I. Alb, TFR e SAA não foram consideradas devido à grande variação entre animais e respostas inconsistente. A pig-MAP teve um ótimo desempenho global com maior sensibilidade para detecção da doença.	[10]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>M. hyopneumoniae</i> + <i>M. hyorhinis</i> ou <i>M. flocculare</i>	Hp; pigMAP	Hp e pig-MAP apresentaram um aumento no dia 13 pós-infecção, seguido de um declínio. No entanto, Hp aumentou em todas as coinfeções no 13 dpi e pig-MAP teve um aumento notável no grupo infectado tardiamente com <i>M. hyorhinis</i> .	[5]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>A. pleuropneumoniae</i>	Hp	Hp apresentou um aumento significativo em 18 a 24 horas pós-infecção tanto na inoculação endotraqueal quanto intranasal.	[2]

Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>S. suis</i>	Hp	Hp aumentou, pelo menos, 2,5 vezes o nível basal após 24 horas pós desafio, se estabilizando no dia 3 e mantendo um nível alto durante o experimento.	[16]
Infecção respiratória - Experimental	Soro	<i>A. pleuropneumoniae</i>	Hp, CRP, Pig-MAP, SAA	Hp, CRP, Pig-MAP e SAA apresentaram níveis máximos no dia 2 e 5. Hp, pig-MAP e CRP já estavam elevados na primeira medição, 24 horas pós-infecção. Entretanto, SAA não foi quantificada como as outras PFAs, utilizou-se apenas blotting.	[9]
Infecção respiratória - Experimental	Fígado, pulmão, baço	<i>A. pleuropneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	SAA	Isoformas de SAA apresentam perfis de expressão distintos entre tecidos nos animais infectados, sendo o fígado com mais expressão de SSA2 e SAA3. No entanto, SAA3 teve maior expressão no pulmão e baço do que SAA2, em ambas infecções.	[25]
Infecção respiratória - Experimental	Fígado, linfonodo, tonsila, baço, soro	<i>A. pleuropneumoniae</i>	CRP, SAA, Hp, PigMAP, FGG; AGP, Alb, ApoA-1, TFR,	A expressão extra-hepática ocorreu principalmente em tecidos linfóides e glândulas. A expressão no fígado foi significativamente maior nos animais infectados. A expressão no linfonodo foi a segunda maior entre as proteínas SAA, Hp, pig-MAP e CRP. Já nas concentrações séricas, observou-se um aumento em SAA e Hp evidentes entre o período antes e pós-infecção.	[42]
Sepse - Experimental	Soro e Líquido cefalorraquidiano (LCR)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hp, SAA, CRP,	Hp apresentou um aumento abundante já nas 6 horas pós-infecção no plasma, e se destacou na análise do LCR. Além disso, as CRP e SAA também aumentaram após a infecção tanto no plasma quanto no LCR..	[22]

Meningite - Soro Experimental	<i>S. suis</i>	Hp, ApoA-I	ApoA-I apresentou uma expressão reduzida dos animais infectados, Hp apresentou menor regulação quando comparado o grupo controle e infectado.	[44]
Infecção respiratória - Experimental	<i>A. pleuropneumoniae</i>	Hp	Hp aumenta rapidamente após a infecção, e se correlaciona com os sinais clínicos e lesões.	[8]
Infecção respiratória - Experimental	<i>B. bronchiseptica</i> + <i>P. multocida</i>	Hp	Hp sérica reflete a interação patógeno-hospedeiro em infecção respiratória e avalia precoce e gravidade na coinfeção	[6]
Disenteria - Experimental	<i>B. hyodysenteriae</i>	Hp, CRP	Hp mais sensível em fase precoce e CRP com melhor atuação na fase aguda, apoiando o uso conforme a etapa clínica.	[28]
Disenteria - Experimental	<i>Yersinia enterocolitica</i>	CRP, Hp, Alb	Infecção na gestação com CRP apresentando maior capacidade entre grupos e Hp contribuindo para caracterização da resposta sistêmica.	[32]
Infecção respiratória - Experimental	Pulmão e soro <i>S. aureus</i>	SAA, CRP	Varia com a carga bacteriana e o tipo de amostra, como SAA no pulmão, que associa à severidade de lesão.	[43]

Hp – haptoglobina; SAA – sérum amiloide A; CRP – proteína C reativa; pig-MAP – principal proteína aguda em suínos; Alb – albumina; TRF – transferrina; FGG – fibrinogênio; AGP – alfa-1 glicoproteína ácida; ApoA-1; alipoproteína A-1; Cp – ceruloplasmina;

A resposta de fase aguda é caracterizada pela elevação ou diminuição de um conjunto recorrente de PFAs, com destaque para haptoglobina (Hp), proteína C-reativa (CRP), amilóide sérica A (SAA) e Pig-MAP sendo mais citadas entre os estudos (**Tabela 2**). A Hp foi a PFA avaliada com maior frequência, estando presente na maioria dos estudos, independentemente do agente bacteriano, do modelo experimental ou da amostra biológica analisada, apresentou elevação consistente em

infecções respiratórias, entéricas e sistêmicas. A CRP apresentou comportamento mais dependente da janela temporal e do desenho experimental, mostrando resposta limitada em modelos muito precoces de sepse, mas elevação em infecções sistêmicas estabelecidas e em quadros respiratórios agudos.

A SAA demonstrou alta sensibilidade, com elevação precoce em diversos modelos, embora com maior variabilidade entre estudos, o que levou à sua exclusão de algumas abordagens. Pig-MAP mostrou-se como um marcador robusto e complementar, especialmente em estudos comparativos e em matrizes alternativas como saliva, apresentando bom desempenho discriminatório tanto em condições experimentais quanto de campo. Proteínas de fase aguda negativas, como albumina (Alb), transferrina (TRF) e apolipoproteína A-I (ApoA-I), foram menos avaliadas, porém mostraram reduções consistentes durante a fase aguda em alguns patógenos.

Tabela 2. Relação entre o número de estudos que as proteínas de fase aguda foram analisadas e a classificação da regulação perante à infecção bacteriana.

Proteína de Fase Aguda	Tipo de Regulação	Nº de estudos
Haptoglobina (Hp)	Positiva	22
Proteína C-reativa (CRP)	Positiva	16
Amilóide sérica A (SAA)	Positiva	12
Pig-MAP	Positiva	11
Albumina (Alb)	Negativa	6
Transferrina (TFR)	Negativa	6
Apolipoproteína A-I (ApoA-I)	Negativa	4
Ceruloplasmina (Cp)	Positiva	2
α -1-glicoproteína ácida (AGP)	Positiva	2
Fibrinogênio (FGG)	Positiva	2

Tabela 3. Relação entre o agente bacteriano e os principais sistemas/afecções relacionados analisados nos artigos incluídos na revisão sistemática.

Agente bacteriano	Principal sistema	Nº de estudos
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Respiratório	15
<i>Streptococcus suis</i>	Sistêmico / Respiratório	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sistêmico / Ósseo	5
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Respiratório	4
<i>Salmonella Typhimurium</i>	Entérico	3

Agente bacteriano	Principal sistema	Nº de estudos
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Entérico	3
<i>Escherichia coli</i> (ETEC)	Entérico	2
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	Respiratório	2
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Respiratório	1
<i>Pasteurella multocida</i>	Respiratório	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sistêmico	1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Entérico	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sistêmico	1

Dentre as infecções suínas, as afecções do sistema respiratório foram as principais estudadas (**Tabela 3**), destacando *A. pleuropneumoniae* como agente patológico de maior interesse no entendimento da modulação das PFAs durante a pleuropneumonia suína. *M. hyopneumoniae* também se destacou nas infecções respiratórias aparecendo em quatro trabalhos. *S. suis* foi mencionado em estudos de afecções respiratórias e sistêmicas, tanto em pesquisas experimentais e em campo. Dentre as bactérias entéricas, *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium e *B. hyodysenteriae* foram os mais citados ressaltando como as PFAs se modulam durante as desenterias suínas. A maioria das bactérias analisadas nos sistemas sistêmicos e ósseos tiveram objetivo de auxiliar no entendimento da doença em humanos, como a infecção por implantes ósseos por *S. aureus*.

Tabela 4. Relação entre a variabilidade e a quantidade de estudos que analisaram as PFAs em diferentes amostras biológicas.

Tipo de amostra	Nº de estudos
Soro	22
Fluido oral	7
Lavado broncoalveolar (BALF)	5
Fígado (tecido)	5
Pulmão (tecido)	4
Outros tecidos (baço, tonsila, linfonodo)	4
Osso	1
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	1

Em relação as matrizes biológicas utilizadas para mensuração das PFAs, o soro foi a principal amostra analisada (**Tabela 4**). O fluido oral foi analisado, principalmente, para comparar a aplicabilidade e viabilidade da técnica. A análise do BALF demonstrou a possibilidade de analisar a atuação das PFAs de forma localizada

durante uma infecção respiratória. Os tecidos que foram analisados apresentaram uma expressão gênica notável de PFAs, corroborando com a síntese intra e extra-hepática que ocorre durante uma infecção sistêmica ou local. A variedade de amostras implica na metodologia utilizada na análise das PFAs, invalidando a possibilidade de comparação quantitativa entre as mesmas.

3.5 Discussão

A interpretação das concentrações das proteínas de fase aguda requer consideração das variáveis fisiológicas e de manejo que influenciam seus valores basais e a magnitude da resposta inflamatória. A idade representa um dos fatores de maior impacto, em leitões recém-nascidos, as concentrações séricas de CRP, Hp, SAA e Pig-MAP são distintas das encontradas em animais em crescimento e em terminação, com aumentos progressivos observados ao longo das semanas de vida sob condições de campo ⁴⁸ A raça também exerce influência, com estudos demonstrando diferenças nas concentrações basais e da resposta inflamatória entre genéticas comerciais e locais, como os suínos Ibéricos que apresentam valores basais de CRP e Hp salivares sistematicamente distintos dos encontrados em híbridos Large White × Duroc, com diferenças adicionalmente moduladas pelo sexo e pela fase produtiva ⁴⁵ O sexo exerce influência dependente da fase de vida, os machos apresentam valores mais elevados nos estágios iniciais do ciclo produtivo, enquanto fêmeas tendem a concentrações superiores ao atingirem a maturidade sexual, embora essa dinâmica seja alterada pela castração precoce ⁴⁵

Os valores de referência de Pig-MAP e Hp em granjas comerciais não são uniformes entre porcas de diferentes paridades, com variações menores identificadas entre a primeira e a quarta parição ³¹ Essas variações reforçam a importância de interpretar as PFAs em contexto sanitário e produtivo específico, além de evidenciar a necessidade em estabelecer valores de referência estratificados por faixa etária, raça e sexo para aplicação diagnóstica em campo ³⁷

A resposta das proteínas de fase aguda em infecções bacterianas difere, em aspectos importantes, daquela observada em infecções virais e na ocorrência da vacinação e tratamento antimicrobiano, o que ocasiona alteração prática para a interpretação. Em infecções virais, a resposta de fase aguda tende a ser menos intensa e mais transitória do que em infecções bacterianas graves. Em suínos infectados experimentalmente com vírus influenza suíno, as concentrações de CRP,

Hp e SAA aumentam de forma significativa, mas o Pig-MAP geralmente permanece inalterado, ao contrário do que ocorre em infecções bacterianas agudas, como as causadas por *A. pleuropneumoniae*, nas quais todas as principais PFAs positivas respondem de forma ^{33,34} Notavelmente, a CRP demonstra diferença entre infecções bacterianas e virais, registrando aumentos de até 71 vezes em infecções bacterianas frente a 9 a 26 vezes em infecções virais, o que sugere que essa PFA pode ter valor adicional na investigação etiológica em campo ⁴⁰ Em relação à vacinação, estudos com vacinas demonstraram que a imunização por si só pode induzir elevação discreta e transitória de Hp, o que deve ser considerado ao interpretar resultados de animais recém-vacinados ³⁶

Quanto ao uso de antimicrobianos, estudos experimentais demonstraram que PFAs como IL-6, SAA e Hp podem ser utilizadas para monitorar a eficácia do tratamento em infecções por *A. pleuropneumoniae*: animais tratados com antibióticos eficazes apresentaram normalização mais rápida das concentrações séricas dessas proteínas em comparação com animais não tratados ou tratados com antibióticos de menor eficácia ¹¹ A CRP demonstra o maior potencial para essa finalidade entre as PFAs avaliadas em suínos ⁴⁰ Em conjunto, esses dados evidenciam a importância da cinética e a combinação das PFAs alteradas refletem não apenas a presença de inflamação, mas também a natureza do agente etiológico e o contexto terapêutico, reforçando o valor diagnóstico das abordagens em painel.

A análise dos 36 artigos incluídos nesta revisão demonstra de forma consistente que a resposta de fase aguda é um componente central da fisiopatologia das infecções bacterianas em suínos. Entre as PFAs avaliadas, a Hp foi a proteína mais frequentemente estudada, aparecendo em aproximadamente 80% dos artigos, seguida pela CRP, SAA e Pig-MAP (ITI4).

A Hp destacou-se como o biomarcador mais consistente e transversal entre diferentes agentes bacterianos e síndromes clínicas. Seu aumento foi descrito em infecções respiratórias, particularmente por *A. pleuropneumoniae* ^{2,3,7} infecções entéricas como salmonelose e disenteria suína ^{23,27,28} bem como em infecções sistêmicas e localizadas, incluindo sepse e osteomielite estafilocócica ^{13,17} Além da alta frequência, diversos estudos relataram correlação entre os níveis de Hp e a severidade clínica ou extensão das lesões, evidenciando a relevância como marcador sistêmico, embora pouco específico do agente etiológico ^{1,2}

A CRP foi a segunda PFA mais frequentemente avaliada e apresentou particular relevância em modelos de inflamação sistêmica e sepse, frequentemente exibindo uma cinética mais precoce em comparação à Hp ^{9,11} No entanto, sua aplicabilidade mostrou-se dependente do tempo de amostragem e do modelo experimental, através da ausência de resposta detectável em janelas muito curtas pós-inoculação ou em determinados modelos de sepse experimental ⁴⁷ Esses achados indicam que a ausência do aumento de CRP não descarta infecção bacteriana e que o uso isolado pode ser limitado.

A SAA, embora menos frequentemente avaliada, demonstrou comportamento típico de proteína de fase aguda rápida, com elevação acentuada nas fases iniciais da infecção ^{7,9} Estudos de expressão gênica revelaram ainda regulação isoforma-específica, com destaque para a SAA3, que pode ser notavelmente induzida em tecidos extra-hepáticos durante infecção bacteriana, sugerindo papel relevante na resposta inflamatória local ²⁵

A Pig-MAP, reconhecida como a principal PFA positiva da espécie suína, mostrou-se especialmente relevante em abordagens diagnósticas variadas. Estudos que avaliaram combinações de PFAs demonstraram que a inclusão da Pig-MAP aumenta significativamente o desempenho diagnóstico quando associada a CRP ou a Hp ¹⁰ Além disso, sua detecção consistente em saliva destaca seu potencial para aplicações não invasivas em condições de campo ^{19,26}

Outro achado importante desta revisão foi a predominância de estudos envolvendo *A. pleuropneumoniae*, refletindo a importância sanitária desse patógeno ^{2,7,38} Embora isso tenha permitido uma caracterização detalhada da resposta de fase aguda na Pleuropneumonia Suína, evidencia-se uma lacuna relativa para outros patógenos bacterianos relevantes, especialmente em estudos de campo.

Por fim, a heterogeneidade metodológica observada através das variedades nos métodos analíticos, amostras biológicas e tempos de coleta, limita as comparações diretas entre estudos e reforça a recomendação do uso de painéis de PFAs, em vez de marcadores isolados ^{10,44} Em conjunto, os dados sustentam que Hp e CRP são os biomarcadores de fase aguda mais consolidados em infecções bacterianas em suínos, enquanto SAA e Pig-MAP fornecem informações complementares relacionadas ao tempo de resposta, compartimentalização tecidual e desempenho diagnóstico combinado.

3.6 Conclusão

Esta revisão sistemática evidencia que as PFAs são ferramentas relevantes para a caracterização da resposta inflamatória associada às infecções bacterianas em suínos. Entre os 36 estudos analisados, a Hp destacou-se como a PFA mais investigada e consistentemente associada a diferentes agentes bacterianos, consolidando-se como um bom marcador de inflamação sistêmica. A CRP mostrou utilidade complementar, sobretudo em infecções sistêmicas e modelos de sepse, porém com resposta dependente do desenho experimental e da janela de amostragem. A SAA apresentou perfil típico de proteína de fase aguda rápida, e participação tanto na resposta sistêmica quanto local. Já a Pig-MAP destacou-se principalmente em abordagens multiparamétricas e em matrizes alternativas, indicando potencial diagnóstico em condições de campo e estratégias não invasivas.

Os resultados também demonstram que a resposta de fase aguda em suínos ocorre em múltiplos tecidos e fluidos biológicos, o que amplia a compreensão da fisiopatologia das infecções bacterianas. Entretanto, a concentração de estudos em *A. pleuropneumoniae* e a heterogeneidade metodológica observada revelam lacunas importantes na literatura. Em conjunto, os achados sustentam que nenhuma PFA isolada é suficiente para caracterizar de forma abrangente a infecção bacteriana em suínos, reforçando a recomendação do uso de painéis combinados, especialmente envolvendo Hp, CRP, SAA e Pig-MAP.

3.7 Referências

1. Amory JR, Mackenzie AM, Eckersall PD, Stear MJ, Pearce GP. Influence of rearing conditions and respiratory disease on haptoglobin levels in the pig at slaughter. *Res Vet Sci* 2007;83:428–435.
2. Baarsch MJ, Foss DL, Murtaugh MP. Pathophysiologic correlates of acute porcine pleuropneumonia. *Am J Vet Res* 2000;61:684–690
3. Benga L, Hoeltig D, Rehm T, et al. Expression levels of immune markers in *Actinobacillus pleuropneumoniae* infected pigs and their relation to breed and clinical symptoms. *BMC Vet Res* 2009;5:13..
4. Carpintero R, Piñeiro M, Andrés M, Iturralde M, Alava MA, Heegaard PM, et al. The concentration of apolipoprotein A-I decreases during experimentally induced acute-phase processes in pigs. *Infect Immun* 2005;73:3184–3187.
5. Fourour S, Tocqueville V, Paboeuf F, Lediguerher G, Morin N, Kempf I, et al. Pathogenicity study of *Mycoplasma hyorhinis* and *M. flocculare* in specific-

- pathogen-free pigs pre-infected with *M. hyopneumoniae*. *Vet Microbiol* 2019;232:50–57.
6. Francisco CJ, Shryock TR, Bane DP, Unverzagt L. Serum haptoglobin concentration in growing swine after intranasal challenge with *Bordetella bronchiseptica* and toxigenic *Pasteurella multocida* type D. *Can J Vet Res* 1996;60:222–227.
 7. Gómez-Laguna J, Islas A, Muñoz D, Ruiz A, Villamil A, Carrasco L, et al. Infection dynamics and acute phase response of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* field isolate of moderate virulence in pigs. *Vet Microbiol* 2014;173:332–339.
 8. Hall WF, Eurell TE, Hansen RD, Herr LG. Serum haptoglobin concentration in swine naturally or experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:1730–1733.
 9. Heegaard PM, Klausen J, Nielsen JP, González-Ramón N, Piñeiro M, Lampreave F, et al. The porcine acute phase response to infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae*: haptoglobin, C-reactive protein, major acute phase protein and serum amyloid A protein are sensitive indicators of infection. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1998;119:365–373.
 10. Heegaard PM, Stockmarr A, Piñeiro M, Carpintero R, Lampreave F, Campbell FM, et al. Optimal combinations of acute phase proteins for detecting infectious disease in pigs. *Vet Res* 2011;42:50.
 11. Hultén C, Johansson E, Wallgren P, Lundeheim N, Waller KP. Interleukin 6, serum amyloid A and haptoglobin as markers of treatment efficacy in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol* 2003;95:75–89.
 12. Humann-Ziehank E, Menzel A, Roehrig P, Schwert B, Ganter M, Hennig-Pauka I. Acute and subacute response of iron, zinc, copper and selenium in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Metallomics* 2014;6:1869–1879.
 13. Johanssen LK, Iburg TM, Nielsen OL, Leifsson PS, Dahl-Petersen K, Koch J, et al. Local osteogenic expression of acute phase proteins in a porcine model of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Vet Pathol* 2012;49:1017–1028.
 14. Jonasson R, Essén-Gustavsson B, Jensen-Waern M. Blood concentrations of amino acids, glucose and lactate during experimental swine dysentery. *Res Vet Sci* 2007;82:323–331.
 15. Kahlisch D, Buettner FF, Naim HY, Gerlach GF, FUGATO-consortium IRAS. Glycoprotein analysis of porcine bronchoalveolar lavage fluid reveals potential biomarkers corresponding to resistance to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Vet Res* 2009;40:60.
 16. Knura-Deszczk S, Lipperheide C, Petersen B, Jobert JL, Berthelot-Hérault F, Kobisch M, et al. Plasma haptoglobin concentration in swine after challenge with *Streptococcus suis*. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002;49:240–244.

17. Leifsson PS, Iburg T, Jensen HE, Agerholm JS, Kjølgaard-Hansen M, Wiinberg B, et al. Intravenous inoculation of *Staphylococcus aureus* in pigs induces severe sepsis as indicated by increased hypercoagulability and hepatic dysfunction. *FEMS Microbiol Lett* 2010;309:208–216.
18. López-Colom P, Yu K, Barba-Vidal E, Saco Y, Martín-Orúe SM, Castillejos L, et al. I-FABP, Pig-MAP and TNF- α as biomarkers for monitoring gut-wall integrity in front of *Salmonella* Typhimurium and ETEC K88 infection in a weaned piglet model. *Res Vet Sci* 2019;124:426–432.
19. López-Martínez MJ, Beletic A, Kules J, Resetar-Maslov D, Rubic I, Mrljak V, et al. Revealing the changes in saliva and serum proteins of pigs with meningitis caused by *Streptococcus suis*: a proteomic approach. *Int J Mol Sci* 2022;23:13700.
20. Luthje FL, Blirup-Plum SA, Møller NS, Heegaard PMH, Jensen HE, Kirketerp-Møller K, Gottlieb H, Skovgaard K, Jensen LK. The host response to bacterial bone infection involves a local upregulation of several acute phase proteins. *Immunobiology* 2020;225:151914.
21. Magnusson U, Wilkie B, Artursson K, Mallard B. Interferon-alpha and haptoglobin in pigs selectively bred for high and low immune response and infected with *Mycoplasma hyorhinis*. *Vet Immunol Immunopathol* 1999;68:131–137.
22. Muk T, Stensballe A, Pankratova S, et al. Rapid proteome changes in plasma and cerebrospinal fluid following bacterial infection in preterm newborn pigs. *Front Immunol* 2019;10:2651.
23. Muneta Y, Arai N, Yakabe Y, et al. In vivo effect of a TLR5 SNP (C1205T) on *Salmonella* enterica serovar Typhimurium infection in weaned, specific pathogen-free Landrace piglets. *Microbiol Immunol* 2018;62:380–387.
24. Nielsen OL, Iburg T, Aalbaek B, Leifsson PS, Agerholm JS, Heegaard P, et al. A pig model of acute *Staphylococcus aureus* induced pyemia. *Acta Vet Scand* 2009;51:14.
25. Olsen HG, Skovgaard K, Nielsen OL, Leifsson PS, Jensen HE, Iburg T, et al. Organization and biology of the porcine serum amyloid A (SAA) gene cluster: isoform specific responses to bacterial infection. *PLoS One* 2013;8:e76695.
26. Ortín-Bustillo A, Botía M, López-Martínez MJ, Martínez-Subiela S, Cerón JJ, González-Bulnes A, Manzanilla EG, Goyena E, Tecles F, Muñoz-Prieto A. Changes in S100A8/A9 and S100A12 and their comparison with other analytes in the saliva of pigs with diarrhea due to *Escherichia coli*. *Animals (Basel)* 2023;13:2556.
27. Parra MD, Fuentes P, Tecles F, et al. Porcine acute phase protein concentrations in different diseases in field conditions. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2006;53:488–493.
28. Pérez-Pérez L, Carvajal A, Puente H, Peres Rubio C, Cerón JJ, Rubio P, et al. New insights into swine dysentery: faecal shedding, macro and microscopic lesions and

- biomarkers in early and acute stages of *Brachyspira hyodysenteriae* infection. *Porcine Health Manag* 2024;10:24.
29. Pieters M, Daniels J, Rovira A. Comparison of sample types and diagnostic methods for in vivo detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* during early stages of infection. *Vet Microbiol* 2017;203:103–109.
 30. Pieters MG, Maes D. Mycoplasmosis. In: Zimmerman JJ et al., eds. *Diseases of swine*. 11th ed. Wiley-Blackwell, 2019;56:863-883.
 31. Piñeiro C, Piñeiro M, Morales J, Nart M, Jiménez M, Pato R, et al. Pig-MAP and haptoglobin concentration reference values in swine from commercial farms. *Vet J* 2009;179:78–84.
 32. Platt-Samoraj A, Szweda W, Procajło Z. The influence of experimental *Yersinia enterocolitica* infection on the pregnancy course in sows—preliminary studies. I. Bacteriological examination. *Pol J Vet Sci* 2009;12:317–322.
 33. Pomorska-Mól M, Kwit K, Markowska-Daniel I, Kowalski C, Pejsak Z. C-reactive protein, haptoglobin, serum amyloid A and pig major acute phase protein response in pigs simultaneously infected with H1N1 swine influenza virus and *Pasteurella multocida*. *BMC Vet Res* 2013;9:14
 34. Pomorska-Mól M, Kwit K, Markowska-Daniel I, Kowalski C, Pejsak Z. Analysis of the acute-phase protein response in pigs to clinical and subclinical infection with H3N2 swine influenza virus. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8:603–609.
 35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
 36. Ramirez-Uscategui RA, et al. Multiplex assay to determine acute phase proteins in modified live PRRSV vaccinated pigs. *J Proteome Res*. 2024;23(10):4471-4481.
 37. Saco Y, Bassols A. Acute phase proteins in cattle and swine: a review. *Vet Clin Pathol* 2022;52:5–27.
 38. Sassu EL, Frömbling J, Duvigneau JC, et al. Host-pathogen interplay at primary infection sites in pigs challenged with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *BMC Vet Res* 2017;13:64.
 39. Segalés J. Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis. *Virus Res* 2012;164:10–19.
 40. Sjolund M, Duse A, Wallgren P, Pringle M. Diagnostic utility of acute phase proteins and their ability to guide antibiotic usage in pigs, horses, and cattle: a mapping review. *Acta Vet Scand* 2024;66:44.
 41. Skovgaard K, Mortensen S, Boye M, Hedegaard J, Heegaard PM. Hepatic gene expression changes in pigs experimentally infected with the lung pathogen *Actinobacillus pleuropneumoniae* as analysed with an innate immunity focused microarray. *Innate Immun* 2010;16:343–353.

42. Skovgaard K, Mortensen S, Boye M, Hedegaard J, Heegaard PMH. Rapid and widely disseminated acute phase protein response after experimental *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *J Proteome Res* 2009;8:3020–3031.
43. Sorensen KE, Skovgaard K, Heegaard PM, Jensen HE, Nielsen OL, Leifsson PS, et al. The impact of *Staphylococcus aureus* concentration on the development of pulmonary lesions and cytokine expression after intravenous inoculation of pigs. *Vet Pathol* 2012;49:950–962.
44. Sorensen NS, Tegtmeier C, Andresen LO, Piñeiro M, Toussaint MJM, Campbell FM, et al. The porcine acute phase protein response to acute clinical and subclinical experimental infection with *Streptococcus suis*. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;113:157–168.
45. Tecles F, Martínez-Subiela S, Muñoz-Prieto A, López-Martínez MJ, Cerón JJ. Porcine breed, sex, and production stage influence the levels of health status biomarkers in saliva samples. *Front Vet Sci* 2019;6:30.
46. Tecles F, Martínez-Martínez A, Crespo-Piazuelo D, López-Martínez MJ, Yeste-Vizcaíno N, Goyena E, et al. Effect of age and disease on saliva and serum biomarkers of stress, inflammation, immunity, redox and general health status in pigs. *Sci Rep* 2025;15:26440.
47. Ten Have GAM, Deutz RCI, Engelen MPKJ, Wolfe RR, Deutz NEP. Characteristics of a *Pseudomonas aeruginosa* induced porcine sepsis model for multi-organ metabolic flux measurements. *Lab Anim* 2018;52:163–175.
48. Wojciechowicz T, Antoszkiewicz Z, Twarużek M, Grajewski J, Milewski S. Major acute phase proteins in pig serum from birth to slaughter. *Pol J Vet Sci* 2012;15:631–636.

4. CAPÍTULO 2: ARTIGO CIENTÍFICO

Perfil sérico de proteínas de fase aguda e eletroforese capilar em suínos experimentalmente infectados por *Mycoplasma hyopneumoniae*

Yasmim Couto e Coura¹; Leonardo Teófilo Toledo¹; Abelardo Silva-Júnior²; Eduardo de Freitas Costa³; Leandro de Abreu Fonseca⁴; Fernanda Simone Marks^{1*}

*autor para correspondência: fernanda.marks@ufv.br

¹Laboratório de Sanidade de Aves e Suínos, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa-MG, Brasil

²Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade de Alagoas (UFAL), Maceió – AL, Brasil

³Department of Epidemiology, Bioinformatics and Animal models, Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, Flevoland, Netherlands.

⁴Laboratório de Pesquisa em Patologia Clínica Veterinária, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa-MG, Brasil

** Manuscrito formatado nas normas do periódico *Veterinary Microbiology*

4.1 Resumo

A Pneumonia Enzoótica Suína, causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, caracteriza-se por inflamação respiratória persistente e impacto negativo sobre o desempenho produtivo. Este estudo tem como objetivo avaliar o perfil sérico de proteínas de fase aguda (PFAs) e das frações proteicas séricas em suínos experimentalmente infectados por *M. hyopneumoniae*, utilizando a eletroforese capilar como ferramenta de triagem, associada à quantificação específica de PFAs por imunoturbidimetria e ELISA. Vinte leitões foram distribuídos em três grupos experimentais: controle negativo (n = 4) e dois grupos infectados com cepas distintas de *M. hyopneumoniae* (UFV01 e UFV02; n = 8 cada). As amostras de soro foram coletadas semanalmente do dia da inoculação (D0) até 35 dias pós-infecção (D35). A eletroforese capilar evidenciou alterações em frações proteicas associadas à resposta inflamatória e imune, com destaque para aumento da fração gama, especialmente gama-1, nos grupos infectados, indicando ativação humoral ao longo da infecção. Entre as PFAs avaliadas, transferrina, alfa-1 glicoproteína ácida, alfa-1 antitripsina e haptoglobina apresentaram diferenças significativas entre os grupos, concentradas principalmente em D21, correspondente ao período de maior resposta de fase aguda. A haptoglobina, a alfa-1 glicoproteína ácida e a alfa-1 antitripsina mostraram elevação progressiva até D21, refletindo a intensidade e a persistência do estímulo inflamatório sistêmico. Por outro lado, a Pig-MAP não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos, embora tenha exibido variação temporal discreta. Em conjunto, os resultados demonstram que a infecção experimental por *M. hyopneumoniae* induz uma resposta sistêmica de fase aguda mensurável, e sustentam o uso integrado de um painel de PFAs e da eletroforese capilar como abordagem complementar para o monitoramento da dinâmica inflamatória na pneumonia enzoótica suína.

Palavras-chave: Biomarcadores; haptoglobina, inflamação, pneumonia enzoótica suína, proteína de fase aguda

4.2 Introdução

A suinocultura brasileira ocupa posição de destaque no cenário mundial, se mantendo entre os maiores produtores de carne suína, com relevância econômica e sanitária [1]. Nesse contexto, enfermidades respiratórias continuam sendo um dos principais entraves à eficiência produtiva, com destaque a Pneumonia Enzoótica Suína (PES), causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*. Essa doença caracteriza-se

por curso predominantemente crônico, com lesões pulmonares persistentes, redução do ganho de peso, piora da conversão alimentar e aumento de custos com tratamentos e manejo sanitário [2,3].

A patogênese da PES envolve a adesão de *M. hyopneumoniae* ao epitélio ciliado do trato respiratório, resultando em disfunção do mecanismo mucociliar, persistência do agente e manutenção de estímulo antigênico local. Esse processo favorece a liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , que atuam como mediadores centrais da resposta de fase aguda sistêmica [4,5]. Como consequência, ocorre aumento da síntese hepática de proteínas de fase aguda (PFAs), componentes-chave da imunidade inata, cuja função está relacionada à modulação da inflamação, proteção tecidual e restauração da homeostase [6].

As PFAs têm se destacando pela aplicabilidade como marcadores de inflamação em diversas afecções em suínos. O monitoramento das concentrações de PFAs pode oferecer uma visão geral sobre o bem-estar do animal, indicando quando há alguma irregularidade, como doenças subclínicas ou infecciosas, que comprometem o desempenho animal [4,7]. As principais PFAs positivas utilizadas na análise da resposta de fase aguda são haptoglobina (Hp), principal proteína de fase aguda do suíno (Pig-MAP), proteína C-reativa e amilóide sérica A, caracterizadas pelo aumento do estímulo regulatório. No entanto, a α 1-glicoproteína ácida (AGP) e ceruloplasmina (Cp) são PFAs pouco estudadas em infecções bacterianas suínas, apesar de apresentarem uma boa síntese da modulação da resposta de fase aguda [8,9,10]. Em contrapartida, as PFAs negativas são relacionadas à diminuição da concentração após um estímulo específico, como a albumina (Alb) e a transferrina (TF) [7]. Essas proteínas diferem quanto à cinética, magnitude de resposta e duração, refletindo a intensidade e a persistência do estímulo inflamatório [11,12].

Em suínos, a alteração na concentração de PFAs são associadas à diferentes doenças ou agentes infecciosos relevantes para suinocultura [13,14]. No entanto, alguns fatores ambientais e de manejo podem influenciar na concentração das PFAs, como a Hp, mas é inegável que a presença de um patógeno aumente a resposta de fase aguda [15]. Além disso, relaciona-se a presença dos sinais clínicos com a modulação positiva ou negativa das PFAs em alguns estudos com infecções experimentais [16,17]. A partir disso, conclui-se a relevância da avaliação integrada de múltiplas PFAs, uma vez que marcadores isolados podem não capturar plenamente a complexidade da resposta sistêmica induzida pelo patógeno [11].

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil das PFAs positivas e negativas e das frações proteicas séricas em suínos experimentalmente infectados por *M. hyopneumoniae*. Ao analisar painéis combinados, busca-se a compreensão da dinâmica inflamatória sistêmica durante a infecção controlada por *M. hyopneumoniae* e contribuição para o uso de PFAs como indicadores da progressão da PES.

4.3 Material e métodos

4.3.1 Origem das amostras e delineamento experimental

As amostras biológicas utilizadas no presente estudo foram obtidas a partir de um experimento previamente conduzido, cujos procedimentos experimentais encontram-se detalhados em Toledo et al. [18]. O estudo prévio consistiu na infecção experimental de leitões com duas cepas de *M. hyopneumoniae* (UFV01 e UFV02), isoladas na região dos Vales do Piranga, Minas Gerais, além de um grupo controle não infectado.

Vinte leitões foram divididos em três grupos experimentais, sendo CN o grupo controle negativo ($n = 4$), G1 foram infectados com a cepa UFV01 ($n = 8$) e G2 foram infectados com a cepa UFV02 ($n = 8$). Após um período de aclimação de 12 dias, os animais foram inoculados e acompanhados até 35 dias pós-infecção (DPI). No dia da inoculação (D0), os animais dos grupos infectados (G1 e G2) foram inoculados por via intratraqueal com 10 mL de inóculo contendo 1×10^6 CCU/mL. O grupo CN recebeu, pela mesma via, 10 mL de meio Friis estéril, com o objetivo de padronizar o manejo e o estresse do procedimento. Amostras biológicas foram coletadas semanalmente, iniciando no dia da inoculação (D0), D7, D14, D21, D28 e o momento da eutanásia (D35). Durante todo o período experimental, os animais foram mantidos em baias individuais previamente higienizadas e desinfetadas, em condições de isolamento do ambiente externo, e não receberam medicação nem vacinação por via oral ou intradérmica. De acordo com os resultados do estudo experimental [18], a cepa UFV1 foi caracterizada como de alta virulência e a cepa UFV2 de baixa virulência.

4.3.2 Comissão ética

Como este estudo utilizou exclusivamente soro previamente coletado no experimento original (aprovado sob protocolo CEUA/UFV nº 039/2021), o projeto foi submetido à Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA/UFV) de acordo com

as recomendações institucionais para uso de amostras biológicas, obtendo aprovação sob protocolo nº 47/2025.

4.3.3 Eletroforese capilar de proteínas séricas

As frações alfas-, beta- e gama-globulinas, albumina e proteínas totais foram determinadas em amostras de soro obtidas nos tempos D0, D7, D14, D21, D28 e D35. A eletroforese capilar de proteínas séricas foi realizada no sistema Sebia MiniCap (Sebia, Norcross, GA), conforme protocolo do fabricante. As migrações ocorreram em capilares sob temperatura controlada por dispositivo de regulação, e as frações proteicas foram detectadas diretamente durante a migração por absorção no ultravioleta (UV). Os valores absolutos (g/dL) de cada fração foram obtidos multiplicando-se os percentuais correspondentes pela concentração total de proteína, determinada pelo método do biureto em analisador químico. A razão albumina/globulinas (A/G) foi calculada dividindo-se a albumina pela soma das frações proteicas, permitindo a avaliação das concentrações das frações proteicas e a identificação de alterações compatíveis com resposta inflamatória entre os grupos experimentais.

4.3.4 Quantificação das proteínas de fase aguda por imunoturbidimetria

As proteínas de fase aguda foram determinadas em amostras de soro obtidas nos tempos D0, D7, D14, D21, D28 e D35. Cp, Hp, alfa-1 antitripsina, AGP e TF foram mensuradas por imunoturbidimetria, empregando anticorpos policlonais de cabra anti-proteína humana específica, conforme as recomendações dos respectivos fabricantes. A leitura e quantificação foram realizadas em analisador automático BIOCLIN 2200 (BIOCLIN Quibasa, Belo Horizonte, Brasil). A padronização analítica foi previamente conduzida com amostras de soro de suínos, por meio de ensaios de repetibilidade e reprodutibilidade, estabelecendo-se coeficiente de variação (CV) inferior a 8%, conforme orientação do fabricante. Foram utilizados os kits: Cp (Ceruloplasmin aut kit, APTEC diagnostics nv, Bélgica), AGP (Alfa-1 Glicoproteína Ácida WS, KOVALENT, Brasil), Transferrina (Tranferrina, KOVALENT, Brasil), Hp (Haptoglobin Aut kit, APTEC diagnostics nv, Bélgica) e Alfa-1 antitripsina (Alfa-1 Antitripsina, KOVALENT, Brasil), todos utilizados de acordo com as recomendações dos respectivos fabricantes.

4.3.5 Quantificação da pig-MAP por ELISA

A concentração de Pig-MAP foi determinada por ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche (Pig MAP ELISA kit, ELK Biotechnology, EUA), seguindo o protocolo do fabricante. As placas de microtitulação fornecidas no kit foram pré-revestidas com anticorpo específico para Pig-MAP. Padrões e amostras foram adicionados aos poços, juntamente com anticorpo de detecção conjugado à biotina específico para MAP suíno, e as etapas subsequentes foram realizadas conforme instruções do kit. As leituras da absorbância foram realizadas na leitora de microplacas Biolisa Reader, modelo R792 (Bioclin, Brasil), com o comprimento de onda 450nm, e as concentrações de Pig-MAP foram obtidas por interpolação em curva padrão.

4.3.6 Análises estatísticas

O efeito da interação do inoculo e do dia pós inoculação nas concentrações de proteínas: Ceruloplasmina (mg/dL), Alfa-1 glicoproteína (mg/dL), Transferrina (mg/dL), Alfa-1 antitripsina (mg/dL), Haptoglobina (mg/dL) e Pig-MAP (ng/mL), bem como na concentração das CZE foram analisadas com um modelo linear misto [19] empregando a função de ligação identidade assumindo distribuição Normal dos resíduos. Além do efeito fixo de inoculo e dia pós inoculação, o preditor linear levou em conta o efeito randômico dos animais (i.e., repetidos entre os dias pós inoculação) assumindo independência entre os animais e distribuição Normal com média zero. As análises foram implementadas no software R [20] utilizando a função `lmer` do pacote `lme4` [21].

Os efeitos fixos do modelo (tempo e inoculo) foram testados com teste de Wald, usando aproximação qui-quadrado, como implementado em R na função `Anova` do pacote `car` [22]. Quando o valor p foi menor que 0,05. As análises foram acompanhadas pela comparação múltipla de medias usando a correção Tukey ('Tukey type HSD test') usando a função `emmeans` do pacote `emmeans` [23].

4.4 Resultados

4.4.1 Eletroforese capilar das proteínas séricas

Em uma análise geral dos resultados, é possível notar que na maioria das frações proteicas (**Figura 1**) apresentam comportamentos eletroforéticos semelhantes entre os grupos ao decorrer da janela de experimento, apesar do D0 apresentar uma heterogeneidade.

A razão A/G (**Figura 1. A**) apresentou um aumento discreto em D14 nos grupos infectados (G1: $0,606 \pm 0,044$ g/dL; G2: $0,581 \pm 0,044$ g/dL), o G2 manteve o mesmo valor no D21. Apesar da ausência de significância, houve uma diminuição progressiva até o D35 sinalizando a menor relação entre albumina e globulinas (G1: $0,481 \pm 0,044$ g/dL; G2: $0,524 \pm 0,044$ g/dL). Ao contrário, CN apresentou uma variação entre os tempos com a maior relação no D0 ($0,540 \pm 0,063$ g/dL) e a menor ao final do experimento no D35.

A Alb (**Figura 1. B**) destacou-se pela elevação linear dos grupos infectados até o D21, mesmo sem significância. Apresentou um pico (G1: $2,90 \pm 0,075$ g/dL; G2: $2,70 \pm 0,012$ g/dL) e seguido de uma queda, também linear até o final do experimento (G1: $2,16 \pm 0,124$ g/dL; G2: $2,15 \pm 0,124$ g/dL). No CN, observou-se uma inconstância entre os dias, sem seguir um padrão.

A fração alfa 1 (**Figura 1. C**) apresentou um aumento discreto a moderado até D21 (G1: $0,250 \pm 0,022$ g/dL; G2: $0,150 \pm 0,022$ g/dL), principalmente no G1 mesmo que não tenha diferença significativa, com tendência a maior expressão nesse dia. Por sua vez, a fração alfa 2 (**Figura 1. D**) demonstrou comportamento distinto, D0 teve a maior expressão de todos os grupos, seguido de queda precoce entre D7 e D21 e diferença significativa em D21, evidenciada por menor concentração em G1 ($0,175 \pm 0,134$ g/dL) em comparação ao CN ($0,325 \pm 0,189$ g/dL) e a G2 ($0,263 \pm 0,134$ g/dL).

Foram identificadas diferenças significativas em componentes da banda eletroforética beta-globulina (**Figura 1. E, F e G**) com valores mais altos no CN para beta total ($2,27 \pm 0,17$ g/dL) em comparação a G2 ($1,71 \pm 0,12$ g/dL), bem como para beta 2 (CN: $0,900 \pm 0,073$ g/dL; G2: $0,675 \pm 0,052$ g/dL) no D0. Entretanto, vale ressaltar que os grupos infectados apresentaram a maior concentração no D21, tanto em beta 1 (G1: $1,44 \pm 0,093$ g/dL; G2: $1,49 \pm 0,093$ g/dL), quanto beta 2 (G1: $0,925 \pm 0,051$ g/dL; G2: $0,762 \pm 0,051$ g/dL).

A fração gama-globulina (**Figura 1. H, I e J**) destacou-se como o componente mais informativo, particularmente a subfração gama 1. Em D14, observou-se aumento significativo de gama 1 em G2 ($1,925 \pm 0,269$ g/dL) em relação ao CN ($0,725 \pm 0,380$ g/dL) e a G1 ($0,925 \pm 0,269$ g/dL) que não diferiram entre si. Além disso, a fração gama 2 apresentou aumento linear dos grupos desafiados com maiores valores de G2 em D21 ($1,225 \pm 0,268$ g/dL), porém sem diferença estatística.

A proteína total (**Figura 1. K**) foi significativamente mais elevada em D0 no CN ($7,17 \pm 0,38$ g/dL) em comparação a G1 ($5,94 \pm 0,27$ g/dL) e G2 ($5,55 \pm 0,27$ g/dL)

que não diferiram entre si. No entanto, corroborando com os demais dados, no D21 todos os grupos apresentaram os maiores resultados durante a janela do desafio (CN: $7,28 \pm 0,377$; G1: $8,07 \pm 0,266$; G2: $7,39 \pm 0,266$).

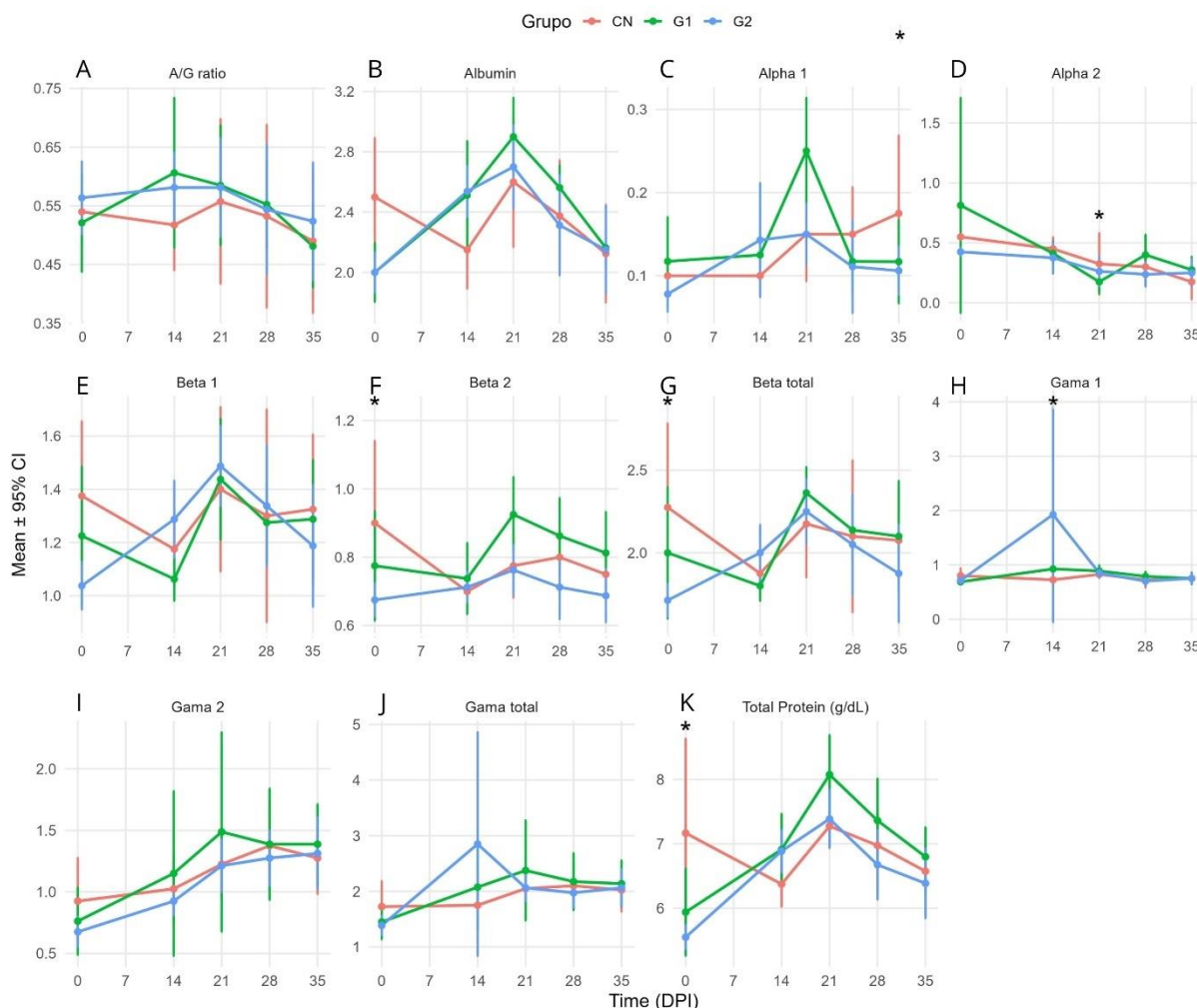


Figura 1. Perfil proteico sérico na eletroforese capilar de suínos infectados por *M. hyopneumoniae* nos dias 0, 7, 14, 21, 28 e 35 DPI. A – A/G ratio; B – Albumina; C – Alfa 1; D – Alfa 2; E – Beta 1; F – Beta 2; G – Beta total; H – Gama 1; I – Gama 2; J – Gama total; K – Proteína total; CN: controle negativo. G1: grupo infectado com a cepa UFV01. G2: grupo infectado com a cepa UFV02. DPI: dias pós-infecção. CI: intervalo de confiança. Os asteriscos (*) indicam diferença significativa entre grupos ($p \leq 0,05$). Linha vermelha: grupo CN. Linha verde: grupo G1. Linha azul: grupo G2.

4.4.2 Proteínas de fase aguda

A avaliação das PFAs entre D0 e D35 (**Figura 2**) evidenciou perfis temporais distintos entre os grupos infectados (G1 e G2) e o controle negativo (CN). De modo geral, as diferenças significativas concentraram-se em D21, com comportamento intermediário de G2 em relação a G1 e CN em algumas proteínas.

Em relação à Cp (**Figura 2. A**), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao longo do período experimental. Na análise temporal, o CN apresentou apenas oscilações discretas enquanto o G1 observou-se os maiores valores nos dias iniciais (D0-D7) e um leve aumento no D35, ao contrário do G2 que apresentou os valores elevados nos dias finais (D28-D35).

As concentrações de Hp (**Figura 2. B**) não diferiram entre os grupos em D0–D14 nem em D28–D35. Observou-se aumento gradual nos grupos infectados até D21, com diferença estatisticamente significativa, e maior concentração em G2 ($61,7 \pm 7,47$ mg/dL) em relação ao CN ($30,3 \pm 10,57$ mg/dL), enquanto G1 apresentou valor intermediário ($48,7 \pm 7,47$ mg/dL). Após esse período, G1 apresentou discreta redução, enquanto G2 manteve concentrações numericamente elevadas até D35, ao passo que o CN permaneceu com valores inferiores durante todo o experimento.

Para a Pig-MAP (**Figura 2. C**), não foram detectadas diferenças estatísticas entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados (D0–D35). Entretanto, observou-se variação numérica ao longo do experimento, com valores relativamente mais elevados em G1 na fase inicial, especialmente em D7 ($0,1158 \pm 0,034$ ng/mL) e D14 ($0,1731 \pm 0,034$ ng/mL), seguidos de declínio até D35. Ao contrário o G2, apresentou valores relevantes em D14 ($0,1425 \pm 0,034$ ng/mL) e em D21 ($0,1131 \pm 0,034$ ng/mL), apesar dos valores serem discretamente elevados em D0 ($0,1427 \pm 0,034$ ng/mL). Em geral, os grupos infectados, apresentaram oscilações ao longo do período experimental e em D14 ambos apresentaram valores elevados, enquanto o CN manteve valores baixos e relativamente constantes.

No intervalo de D0 a D14, D28 e D35, as concentrações de TF (**Figura 2. D**) não diferenciaram entre os grupos. Em D21, observou-se aumento significativo em G1 ($181,6 \pm 15,2$ mg/dL) em comparação ao CN ($103,6 \pm 21,4$ mg/dL), enquanto G2 apresentou concentração intermediária ($137,9 \pm 15,2$ mg/dL). Entretanto, por se tratar de uma PFA negativa, o G1 apresentou os menores valores em D0 ($77,7 \pm 15,2$ mg/dL) e em D35 ($104,3 \pm 15,2$ mg/dL), já o G2 teve a menor concentração em D14 ($89,6 \pm 15,2$ mg/dL).

As concentrações de AGP (**Figura 2. E**) também não diferiram entre os grupos em D0–D14 nem em D28–D35. Em D21, identificou-se diferença estatisticamente significativa, com maior concentração em G1 ($147,9 \pm 13,0$) em comparação ao CN ($82,8 \pm 18,5$), e valores intermediários em G2 ($113,2 \pm 13,0$). Embora os grupos infectados tiveram um aumento notável em D21, as maiores concentrações do G2 ($126,8 \pm 13$ mg/dL) ocorreram em D28.

Para a alfa-1 antitripsina (**Figura 2. F**), não foram observadas diferenças entre os grupos até D14. Em D21, verificou-se aumento significativo em G1 ($11,43 \pm 0,847$ mg/dL) em relação ao CN ($5,92 \pm 1,198$ mg/dL) e a G2 ($6,77 \pm 0,847$ mg/dL), não havendo diferença entre CN e G2. Em D28 e D35, não foram evidenciadas diferenças estatísticas entre os grupos. De forma geral, o CN manteve valores baixos e estáveis ao longo do período experimental, G2 apresentou elevações discretas entre os dias e manteve a maior concentração no D35, enquanto G1 exibiu pico acentuado em D21, seguido de queda nas avaliações subsequentes.

Em síntese, os resultados indicam que, entre as PFAs avaliadas, TF, AGP, alfa 1-antitripsina, Cp e Hp foram as que melhor discriminaram os grupos no tempo D21, enquanto a Pig-MAP não apresentou separação estatística entre os tratamentos ao longo do período experimental.

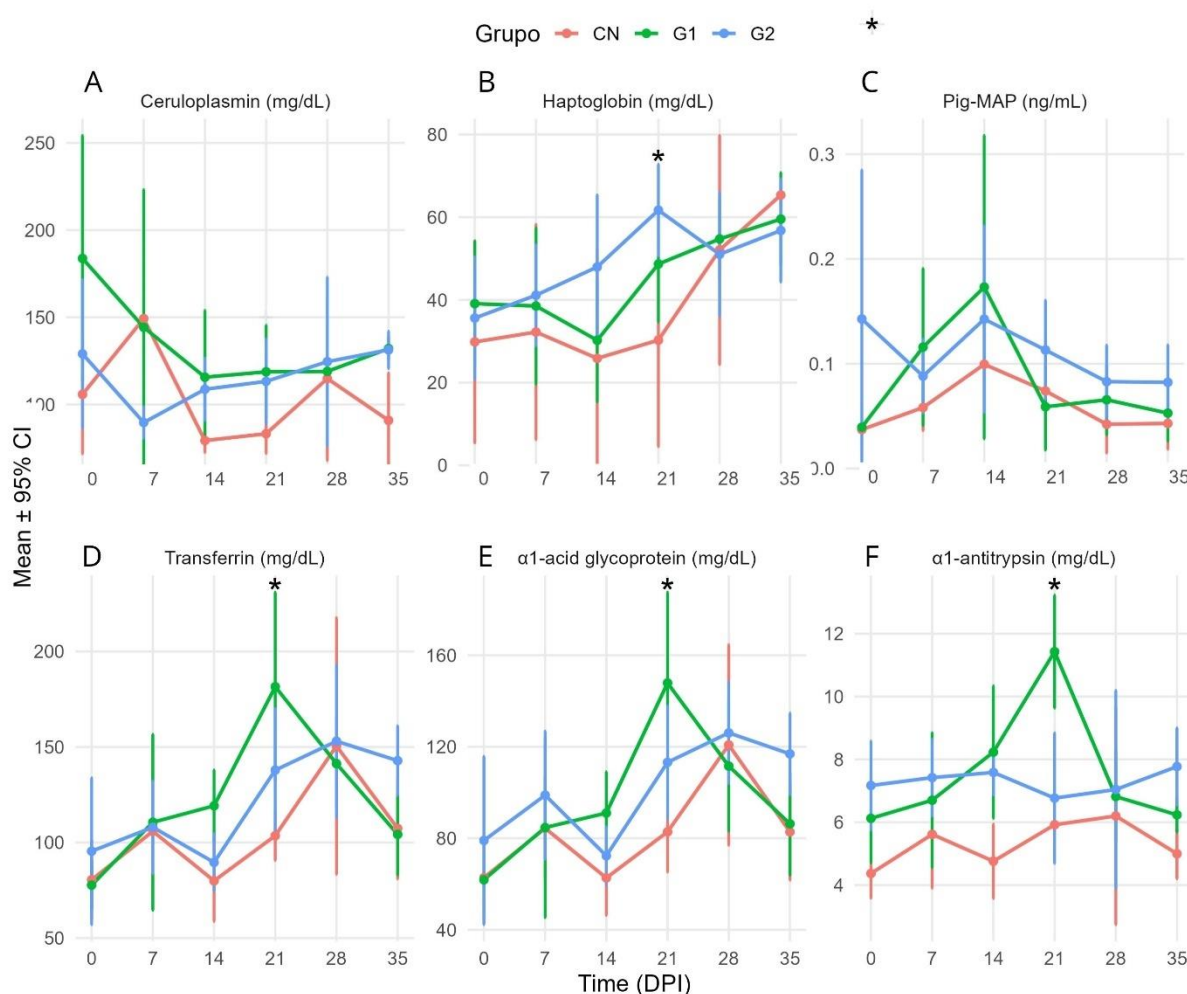


Figura 2. Painel das proteínas de fase aguda quantificadas por imunoturbidimetria e ELISA (Pig-MAP) de suínos infectados por *M. hyopneumoniae* nos dias 0, 7, 14, 21, 28 e 35 DPI. A – Ceruloplasmina; B – Haptoglobina; C – Pig-MAP; D – Transferrina; E – Alfa-1 glicoproteína ácida; F – alfa-1 antitripsina. CN: controle negativo. G1: grupo infectado com a cepa UFV01. G2: grupo infectado com a cepa UFV02. DPI: dias pós-infecção; CI: intervalo de confiança. Os asteriscos (*) indicam a diferença significativa entre os grupos ($p \leq 0,05$). Linha vermelha: grupo CN. Linha verde: grupo G1. Linha azul: grupo G2.

4.5 Discussão

A patogênese da PES está relacionada à adesão do *M. hyopneumoniae* ao epitélio ciliado do trato respiratório, com consequente disfunção da proteção mucociliar, persistência do estímulo antigênico e estabelecimento de inflamação crônica [5]. Esse processo local favorece a produção de citocinas pró-inflamatórias

capazes de induzir a resposta de fase aguda, a partir do aumento da síntese hepática de PFAs [4]. A avaliação combinada das PFAs por métodos imunológicos e do perfil proteico sérico por CZE permite acompanhar, de forma complementar, os marcadores moleculares específicos e as alterações nas frações proteicas [11, 35]. Dessa forma, a avaliação das PFAs em associação com dados de lesão pulmonar, sorologia e detecção molecular oferece interpretação mais consistente para estimar intensidade e persistência da inflamação induzida por *M. hyopneumoniae*, alinhada ao conceito de uso de painéis de PFA para monitoramento de processos infecciosos em suínos [11].

A eletroforese capilar das proteínas séricas evidenciou alterações em frações relacionadas tanto à resposta inata (frações alfa e parte da beta) quanto à resposta adaptativa (fração gama). Esse padrão é esperado com base na composição conhecida de cada fração: as alfa-globulinas concentram as principais PFAs positivas (AGP e alfa-1 antitripsina na fração alfa-1; Hp e ceruloplasmina na fração alfa-2), enquanto a fração gama é composta predominantemente por imunoglobulinas [24, 35]. A concordância entre o comportamento das frações eletroforéticas e as concentrações das PFAs quantificadas individualmente reforça que a CZE pode funcionar como rastreio inicial das alterações proteicas sistêmicas, sendo os ensaios imunológicos específicos a ferramenta de confirmação e detalhamento cinético [11, 35]. Após o desafio, a fração gama composta, principalmente pela IgG [24], destacou-se como componente informativo com aumento significativo em D14 no G2, mas a maior concentração do G1 ocorreu no D21. Esse achado sugere ativação humoral mais precoce em G2, apesar da soroconversão analisada pela detecção de IgG iniciou no D21, se estabelecendo na maioria dos animais no D28 [18]. A antecipação do aumento da fração gama na CZE em relação à soroconversão detectada por método específico pode refletir a sensibilidade da eletroforese em identificar elevações policlonais de imunoglobulinas antes de atingirem o limiar de detecção nos ensaios sorológicos. Essa diferença entre os grupos infectados pode ser associada à progressão da doença, e a hipótese de que cepas diferentes modulam intensidade e início da resposta imune [18].

Em relação a alfa-globulinas, a fração alfa-1 inclui as PFAs positivas alfa-1 antitripsina e alfa-1 glicoproteína ácida [24]. A elevação da fração alfa-1 na CZE em D21 nos grupos infectados é, portanto, coerente com o aumento simultâneo de AGP e alfa-1 antitripsina observado na imunoturbidimetria, confirmando que a fração

eletroforética e as PFAs individuais rastreiam o mesmo processo biológico, com a CZE oferecendo uma vista ampla e os ensaios imunológicos revelando a contribuição de cada componente. Apesar da falta de significância, as maiores concentrações dos grupos infectados na fração alfa-1 foram no D21, juntamente com a maior concentração do G1 em ambas PFAs. Já fração alfa-2 globulina apresentou uma diferença significativa do G2 no D21, em relação ao CN e ao G1. Uma das principais proteínas dessa fração é a Hp [24], que reflete o comportamento da fração proteica ao longo do tempo. A correlação direta entre o pico de alfa-2 na CZE e o pico de Hp quantificada em D21 demonstra que a eletroforese é capaz de evidenciar a dinâmica desta PFA mesmo sem quantificação individual, o que demonstra valor prático [24, 28, 35].

Em relação às beta-globulinas, os dias iniciais apresentaram maiores concentrações, evidenciando uma diferença significativa entre os grupos no D0. Essa fração reúne tanto PFAs positivas quanto negativas, como a TF [24] o que explica a variabilidade e a ausência de tendência linear clara. A fração beta é a de interpretação mais complexa na CZE porque reúne proteínas que se comportam em direções opostas durante a inflamação, tornando o sinal eletroforético dependente do balanço dessas proteínas durante o processo infeccioso. Em um estudo com *A. pleuropneumoniae*, a fração alfa-globulina apresentou um aumento precoce em relação a elevação linear da fração beta e gama-globulina [8], o que se alinha ao presente estudo, a resposta mais rápida e expressiva na fração alfa reflete o caráter de resposta imediata das PFAs positivas que a integram, enquanto as frações beta e gama respondem de forma mais gradual, incorporando respectivamente a resposta de proteínas intermediárias e a resposta adaptativa humoral. Esses achados corroboram com os dados da infecção com *M. hyopneumoniae* e reforçam a eficácia do modelo experimental.

Em modelos bacterianos experimentais em suínos, a resposta sistêmica pode ser intensa e amplamente disseminada, e a integração de marcadores de fase aguda com indicadores imunológicos melhora a interpretação do estado infeccioso [10,11]. As PFAs são induzidas por citocinas pró-inflamatórias, como a TNF-alfa [24], assim os níveis da citocina podem refletir na concentração plasmática. Nos dados de TOLEDO et al. [18], a TNF-alfa apresentou maiores concentrações nos dias finais do experimento, G2 destacou-se com maiores concentrações e um aumento progressivo do D14 ao D35. Ao contrário, G1 manteve-se variável entre os dias e apresentou maior

concentração em D35. Esses dados corroboram com a cinética de algumas PFAs, como Hp e Pig-MAP, que evidenciaram o G2 com maiores concentrações no D21. Ressalta-se que a excreção de carga bacteriana de *M. hyopneumoniae* iniciou no D14 com um aumento progressivo dos grupos infectados, e evidenciando o G1 com maior taxa de detecção [18]. Essa informação contribui diretamente para lucidar a dinâmica das PFAs em relação a infecção, visto que as concentrações devem ser maiores após o D14 devido à consolidação da bactéria no trato respiratório e possível início de sinais clínicos mais evidentes.

A dinâmica das PFAs evidenciou que a maior diferenciação entre os grupos ocorreu em D21. Esse padrão sugere que possivelmente D21 representa uma janela de expressão sistêmica da inflamação pulmonar compatível com a evolução subaguda da PES, na qual alterações teciduais e estímulo inflamatório tendem a se intensificar antes de resolução [5,18]. De forma convergente, as frações alfa da CZE também atingiram seus maiores valores em D21 nos grupos infectados, reforçando que o pico da resposta de fase aguda sistêmica, observada tanto pelos ensaios sorológicos de PFAs quanto pela CZE, ocorre nesse intervalo temporal. Embora a cinética possa variar conforme patógeno, via e intensidade do desafio, estudos experimentais em suínos mostram que PFAs frequentemente apresentam aumento detectável e dinâmico ao longo de dias a semanas, refletindo a progressão do estímulo inflamatório e a disseminação sistêmica da resposta inata [10,11,26]. Assim, a elevação progressiva das PFAs positivas até D21, seguida de redução gradual, reforça a interpretação de que a resposta sistêmica acompanha a atividade inflamatória no trato respiratório.

Entre as PFA que evidenciaram diferenças entre os grupos, a alfa-1 antitripsina exibiu aumento particularmente expressivo em D21, principalmente em G1, atingindo quase o dobro em comparação ao controle negativo e ao grupo G2. Esse achado é compatível com uma fase de intensa atividade inflamatória e proteolítica associada ao remodelamento tecidual pulmonar [27]. Considerando a função antiprotease da alfa-1 antitripsina, seu incremento é coerente com um mecanismo compensatório de proteção tecidual frente ao aumento de proteases liberadas durante inflamação persistente [4]. Ainda que muitos estudos em suínos discutam mais frequentemente Hp, CRP, SAA e PigMAP, há suporte conceitual de que a amplitude das PFAs acompanha a intensidade do desafio [10,11], o que sustenta a interpretação de maior demanda regulatória sistêmica em G1.

A AGP também apresentou comportamento típico de inflamação subaguda e persistente, com aumento gradual até D21 e tendência de queda nos dias seguintes. Em D21, a concentração foi maior em G1 do que no CN, com G2 exibindo valores médios e sem diferença significativa com os demais grupos. Esse padrão é consistente com o papel imunomodulador atribuído à AGP e sua associação a estímulos inflamatórios prolongados [12]. A AGP integra a fração alfa-1 da CZE juntamente com a alfa-1 antitripsina. Ambas apresentam pico em D21 em G1, o que explica que a fração alfa-1 concentre o sinal inflamatório mais elevado justamente nesse grupo e nesse tempo. Essa convergência entre os dois marcadores dentro da mesma fração eletroforética demonstra que a CZE, embora não diferencie as proteínas individualmente, é capaz de detectar a resultante biológica do processo inflamatório de forma proporcional [35]. Em modelos experimentais bacterianos, a elevação de PFAs combinando marcadores distintos é justamente o que permite entender melhor a presença e evolução da doença [11]. Dessa forma, alfa-1 antitripsina e AGP, em conjunto, sustentam que a resposta sistêmica pode ser modulada pela intensidade do processo inflamatório e, possivelmente, pela patogenicidade do isolado utilizado no desafio.

A Hp apresentou aumento progressivo até D21, com diferença significativa somente entre G2 e CN, enquanto G1 exibiu valor intermediário. Esse comportamento é compatível com a literatura que descreve a Hp como um dos marcadores mais sensíveis e reprodutíveis de inflamação sistêmica em suínos, especialmente em infecções bacterianas, com associação frequente à extensão de lesões e à severidade clínica, embora com baixa especificidade etiológica [11,26,28,29]. Em desafios respiratórios por *A. pleuropneumoniae* e em infecções, naturais ou experimentais, elevações de Hp são consistentes e úteis como indicador de inflamação [10,28]. Além disso, Hp também se eleva em diferentes infecções bacterianas, como *Streptococcus suis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* e *Yersinia enterocolitica*, reforçando seu caráter de marcador robusto de inflamação sistêmica, respiratória e entérica [26,30,31,32]. Na CZE, a Hp é o principal componente da fração alfa-2, e a diferença significativa observada nessa fração em G2 em D21, em relação ao CN e ao G1, está em concordância direta com o aumento de Hp quantificado no mesmo grupo e tempo. Essa correlação confirma que a fração alfa-2 da CZE pode ser utilizada como indicador indireto do comportamento de Hp no contexto da PES, particularmente em D21 [24, 28, 35].

A permanência de valores relativamente elevados de Hp após D21 em G2 sugere persistência do estímulo inflamatório, compatível com a natureza crônica da infecção por *M. hyopneumoniae*, na qual a permanência do agente e a inflamação local sustentada podem prolongar a resposta sistêmica [5,18]. Por outro lado, o fato de G1 (grupo infectado com a cepa de maior virulência) não ter exibido a maior Hp pode refletir heterogeneidade individual, de pico e diferenças entre intensidade local ou sistêmico, algo já observado em modelos onde diferentes PFAs variam e a melhor performance diagnóstica ocorre com combinações otimizadas [11]. Ou seja, Hp permanece central no painel, mas não necessariamente é a variável mais discriminatória para virulência em todos os desenhos experimentais.

Em contraste, a PigMAP, apesar de reconhecida como PFA importante em suínos e proposta como marcador útil em abordagens inflamatórias, não apresentou diferenças estatísticas entre grupos em nenhum dos tempos avaliados. Ainda assim, observou-se tendência de valores mais elevados em G1 no início (D7 e D14), seguida de declínio até D35. Essa cinética é compatível com a noção de que PigMAP pode responder em fases iniciais, mas com maior variabilidade e dependência de contexto fisiopatológico. Em um estudo com *A. pleuropneumoniae*, demonstrou que a Pig-MAP se apresentava elevada já nas primeiras 24 horas pós desafio, atingindo o nível máximo no segundo dia [29], evidenciando o aumento precoce em infecções bacterianas respiratórias agudas. No presente modelo, em que a PES tem caráter subagudo e crônico, a menor responsividade da Pig-MAP reflete a diferença cinética entre infecções de curso agudo e crônico e reforça que essa PFA pode ser mais informativa em desafios de alta intensidade imediata.

A Cp, por outro lado, exibiu aumento nos tempos finais (D28–D35), sugerindo envolvimento em processos cumulativos associados à inflamação crônica e possivelmente a ajustes metabólicos relacionados ao estresse sistêmico [4]. Esse raciocínio é apoiado por estudos que mostram alterações sistêmicas amplas em infecções bacterianas graves ou sepse, incluindo disfunção hepática e mudanças metabólicas, contexto no qual PFAs e proteínas relacionadas à homeostase e estresse oxidativo podem se tornar mais informativas em fases posteriores [16,33]. A Cp integra a fração alfa-2 e, seu aumento tardio, contudo, não gerou sinal expressivo na fração eletroforética nesse período, possivelmente porque a redução simultânea de Hp nos dias finais compensou o aumento da Cp dentro da mesma fração. Evidenciando assim uma limitação da CZE, as proteínas que se comportam em

direções opostas dentro de uma mesma fração podem mascarar alterações individuais, justificando a necessidade de ensaios específicos complementares para uma interpretação mais assertiva [24, 28, 35].

A TF apresentou um comportamento menos esperado para uma PFA negativa, com aumento significativo em D21 em G1 em comparação ao CN e valores intermediários em G2. Embora seja classificada como PFA negativa, sua modulação pode ser influenciada por fatores metabólicos que se sobrepõem ao inflamatório, especialmente em infecções crônicas [12]. Além disso, em infecções bacterianas em suínos, respostas sistêmicas incluem alterações de proteínas relacionadas ao metabolismo de metais, o que pode modular indiretamente proteínas de transporte e sua interpretação isolada [8]. Portanto, a TF, isoladamente, tende a ter utilidade limitada como marcador inflamatório na PES, sendo melhor interpretada como componente secundário dentro de um painel. O comportamento atípico da TF tem correlação direta com a fração beta-1 da CZE, que também exibiu variação não linear ao longo do tempo, devido ao comportamento oposto das proteínas durante a inflamação. No entanto, em D14 todos os grupos apresentaram concentrações mínimas de TF, enquanto Hp e Pig-MAP tiveram a maior concentração, o que indica um bom perfil combinado de análise proteica na inflamação.

Por fim, a integração dos resultados de PFAs e eletroforese capilar, observadas neste estudo, com as evidências encontradas no estudo experimental [18] que inclui avaliação de lesão pulmonar, a carga bacteriana por qPCR e a soroconversão nos diferentes dias de infecção, sustenta uma interpretação convergente: a elevação de PFA, particularmente Hp, AGP e α 1-antitripsina, acompanha a fase de maior atividade inflamatória e maior severidade de lesões, refletindo a persistência do estímulo inflamatório induzido por *M. hyopneumoniae* [5,18]. A correlação entre frações da CZE e PFAs específicas observada ao longo do experimento permite propor um modelo interpretativo integrado, a partir do aumento das frações alfa-1 e -2 que sinaliza a ativação da resposta inflamatória aguda sistêmica e pode ser interpretado em paralelo com os aumentos de AGP, α 1-antitripsina e Hp. Enquanto, o aumento da fração gama reflete a ativação humoral adaptativa, coerente com a soroconversão documentada e com a hiperplasia linfocítica pulmonar (BALT) característica da PES [36] e a variabilidade da fração beta, em vez de ser desconsiderada, deve ser interpretada como resultado do balanço entre PFAs positivas e negativas que a compõem [24, 35]. A detecção do DNA do agente

em períodos coincidentes com a elevação dessas proteínas é consistente com a persistência do patógeno no trato respiratório inferior [34] e com a manutenção do estímulo antigênico, reforçando a aplicabilidade das PFAs como indicadores de progressão inflamatória. Além disso, o princípio geral de que PFAs devem ser interpretadas em painéis, devido a diferenças de cinética e amplitude, é bem estabelecido em suínos [11].

4.6 Conclusão

A infecção experimental por *M. hyopneumoniae* desencadeou uma resposta sistêmica de fase aguda notável e dinâmica em suínos, coerente com a natureza subaguda da PES. O aumento de Hp, AGP e alfa-1 antitripsina concentrou-se em torno de 21 dias pós-inoculação, período que correspondeu à maior atividade inflamatória pulmonar, evidenciando que essas proteínas refletem a intensidade e a persistência do estímulo inflamatório induzido pelo agente. A análise do perfil proteico sérico por CZE e a quantificação específica de proteínas de fase aguda por métodos imunológicos, permitiu uma avaliação integrada da resposta inflamatória sistêmica. Esses achados sustentam o uso combinado de um painel de proteínas de fase aguda e da eletroforese capilar como abordagem informativa para o monitoramento da progressão inflamatória na PES em condições experimentais. Nesse sentido, os dados do presente estudo sustentam o uso integrado de Hp, AGP e alfa-1 antitripsina como ferramentas complementares para monitorar a progressão da PES e diferenciar perfis inflamatórios associados a diferentes cepas de *M. hyopneumoniae*, especialmente em torno de 21 dias pós-inoculação.

4.7 Referências

1. Associação Brasileira de Proteína Animal (ABPA), Relatório anual 2024: setor de frango, ABPA, São Paulo, 2024. https://abpa-br.org/wp-content/envios/2024/04/ABPA-Relatório-Anual-2024_capa_frango.pdf (acessado em 10 November 2025).
2. E.L. Thacker, Diagnosis of *Mycoplasma hyopneumoniae*, Anim. Health Res. Rev. 5 (2004) 317–320. <https://doi.org/10.1079/ahr200491>
3. D. Maes, K. Sibila, A. Kuhnert, F. Segalés, F. Haesebrouck, Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs, Vet. Microbiol. 126 (2008) 297–309. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.09.008>

4. H. Murata, N. Shimada, M. Yoshioka, Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview, *Vet. J.* 168 (2004) 28–40. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(03\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9)
5. D. Maes, M. Verdonck, K. Deluyker, F. Segalés, Update on *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: knowledge gaps for improved disease control, *Transbound. Emerg. Dis.* 65 (2018) 110–124. <https://doi.org/10.1111/tbed.12677>
6. F. Cecilian, A. Giordano, V. Spagnolo, The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins, *Protein Pept. Lett.* 9 (2002) 211–223. <https://doi.org/10.2174/0929866023408779>
7. H.H. Petersen, J.P. Nielsen, P.M. Heegaard, Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry, *Vet. Res.* 35 (2004) 163–187. <https://doi.org/10.1051/vetres:2004002>
8. E. Humann-Ziehank, A. Menzel, P. Roehrig, B. Schwert, M. Ganter, I. Hennig-Pauka, Acute and subacute response of iron, zinc, copper and selenium in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Metallomics* 6 (2014) 1869–1879. <https://doi.org/10.1039/c4mt00148f>
9. D. Kahlisch, F.F. Buettner, H.Y. Naim, G.F. Gerlach, FUGATO-consortium IRAS, Glycoprotein analysis of porcine bronchoalveolar lavage fluid reveals potential biomarkers corresponding to resistance to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection, *Vet. Res.* 40 (2009) 60. <https://doi.org/10.1051/vetres/2009043>
10. W.F. Hall, R.F. Ross, J.T. Gray, Serum haptoglobin concentration in swine naturally or experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201 (1992) 1730–1733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1293115/> (acessado em 20 November 2025).
11. P.M. Heegaard, J. Klausen, J.P. Nielsen, N. González-Ramón, M. Piñeiro, F. Lampreave, M.A. Alava, Optimal combinations of acute phase proteins for detecting infectious disease in pigs, *Vet. Res.* 42 (2011) 50. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-50>
12. P.D. Eckersall, R. Bell, Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine, *Vet. J.* 185 (2010) 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>
13. J. Gómez-Laguna, A. Islas, D. Muñoz, A. Ruiz, A. Villamil, L. Carrasco, M. Quezada, Infection dynamics and acute phase response of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* field isolate of moderate virulence in pigs, *Vet. Microbiol.* 173 (2014) 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.08.015>
14. R. Carpintero, M. Piñeiro, M. Andrés, M. Iturralde, M.A. Alava, P.M. Heegaard, J.L. Jobert, F. Madec, F. Lampreave, The concentration of apolipoprotein A-I decreases during experimentally induced acute-phase processes in pigs, *Infect. Immun.* 73 (2005) 3184–3187. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.5.3184-3187.2005>

15. J.R. Amory, A.M. Mackenzie, P.D. Eckersall, M.J. Stear, G.P. Pearce, Influence of rearing conditions and respiratory disease on haptoglobin levels in the pig at slaughter, *Res. Vet. Sci.* 83 (2007) 428–435. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.01.012>
16. P.S. Leifsson, T. Iburg, H.E. Jensen, J.S. Agerholm, M. Kjelgaard-Hansen, B. Wiinberg, P.M. Heegaard, L.B. Astrup, A.E. Olsson, M.G. Skov, B. Aalbaek, O.L. Nielsen, Intravenous inoculation of *Staphylococcus aureus* in pigs induces severe sepsis as indicated by increased hypercoagulability and hepatic dysfunction, *FEMS Microbiol. Lett.* 309 (2010) 208–216. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2010.02042.x>
17. Y. Muneta, N. Arai, Y. Yakabe, M. Eguchi, T. Shibahara, A. Sakuma, H. Shinkai, H. Uenishi, K. Hirose, M. Akiba, In vivo effect of a TLR5 SNP (C1205T) on *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in weaned, specific pathogen-free Landrace piglets, *Microbiol. Immunol.* 62 (2018) 380–387. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12591>.
18. L.T. Toledo, L.F.L. de Souza, C.E.R. Pereira, R.C. Polveiro, G.C. Bressan, R.S. Yamatogi, K.C. Jeong, F.S. Marks, C.A. Diamantino, V.H.R. de Carvalho, C.S. Malcher, F.A.M. Petri, L.G. de Oliveira, M.A.S. Moreira, A. Silva-Júnior, A genetic and virulence characterization of Brazilian strains of *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Front. Microbiol.* 14 (2023) 1280588. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280588>
19. C.E. McCulloch, S.R. Searle, J.M. Neuhaus, Generalized linear and mixed models, second ed., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2011.
20. R Core Team, R: a language and environment for statistical computing [software], R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2025. <https://www.R-project.org/> (acessado em 10 de dezembro de 2025).
21. D. Bates, M. Maechler, B. Bolker, S. Walker, Fitting linear mixed-effects models using lme4, *J. Stat. Softw.* 67 (2015) 1–48.
22. J. Fox, S. Weisberg, An R companion to applied regression, third ed., Sage, Thousand Oaks, CA, 2019. <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/> (acessado em 10 de dezembro de 2025).
23. V.L. Russell, Least-squares means: the R package lsmeans, *J. Stat. Softw.* 69 (2016) 1–3
24. C. Cray, J. Zaias, N.H. Altman, Acute phase response in animals: a review, *Comp. Med.* 59 (2009) 517–526. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034426/> (acessado em 25 novembro 2026).
25. G. Ramadori, B. Christ, Cytokines and the hepatic acute-phase response, *Semin. Liver Dis.* 19 (1999) 141–155. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007106>

26. N.S. Sorensen, C. Tegtmeier, L.O. Andresen, M. Piñeiro, M.J. Toussaint, F.M. Campbell, F. Lampreave, P.M. Heegaard, The porcine acute phase protein response to acute clinical and subclinical experimental infection with *Streptococcus suis*, Vet. Immunol. Immunopathol. 113 (2006) 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.04.008>
27. F. Lampreave, N. González-Ramón, S. Martínez-Ayensa, M.A. Hernández, H.K. Lorenzo, A. García-Gil, A. Piñeiro, Characterization of the acute phase serum protein response in pigs, Electrophoresis 15 (1994) 672–676. <https://doi.org/10.1002/elps.1150150195>
28. P.D. Eckersall, P.K. Saini, C. McComb, The acute phase response of the soluble glycoprotein acid, alpha(1)-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein in the pig, Vet. Immunol. Immunopathol. 51 (1996) 377–385. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05527-4](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05527-4)
29. P.M. Heegaard, J. Klausen, J.P. Nielsen, N. González-Ramón, M. Piñeiro, F. Lampreave, M.A. Alava, The porcine acute phase response to infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Haptoglobin, C-reactive protein, major acute phase protein and serum amyloid A protein are sensitive indicators of infection, Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 119 (1998) 365–373. [https://doi.org/10.1016/s0305-0491\(97\)00362-3](https://doi.org/10.1016/s0305-0491(97)00362-3)
30. S. Knura-Deszczk, C. Lipperheide, B. Petersen, J.L. Jobert, F. Berthelot-Hérault, M. Kobisch, F. Madec, Plasma haptoglobin concentration in swine after challenge with *Streptococcus suis*, J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health 49 (2002) 240–244. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2002.00556.x>
31. C.J. Francisco, T.R. Shryock, D.P. Bane, L. Unverzagt, Serum haptoglobin concentration in growing swine after intranasal challenge with *Bordetella bronchiseptica* and toxigenic *Pasteurella multocida* type D, Can. J. Vet. Res. 60 (1996) 222–227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8809387/> (acessado em 26 outubro de 2026)
32. A. Platt-Samoraj, W. Szweda, Z. Procajło, The influence of experimental *Yersinia enterocolitica* infection on the pregnancy course in sows—preliminary studies. I. Bacteriological examination, Pol. J. Vet. Sci. 12 (2009) 317–322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19886252/> (acessado em 25 novembro de 2025).
33. G.A.M. Ten Have, R.C.I. Deutz, M.P.K.J. Engelen, R.R. Wolfe, N.E.P. Deutz, Characteristics of a *Pseudomonas aeruginosa* induced porcine sepsis model for multi-organ metabolic flux measurements, Lab. Anim. 52 (2018) 163–175. <https://doi.org/10.1177/0023677217718003>
34. M. Pieters, J. Daniels, A. Rovira, Comparison of sample types and diagnostic methods for in vivo detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* during early stages of infection, Vet. Microbiol. 203 (2017) 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.02.014>

35. A. Giordano, S. Paltrinieri, Interpretation of capillary zone electrophoresis compared with cellulose acetate and agarose gel electrophoresis: reference intervals and diagnostic efficiency in dogs and cats, *Vet. Clin. Pathol.* 39 (2010) 464–473. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2010.00255.x>
36. J. Sarradell, M. Andrada, A.S. Ramírez, A. Fernández, J.C. Gómez-Villamandos, A. Jover, H. Lorenzo, P. Herráez, F. Rodríguez, A morphologic and immunohistochemical study of the bronchus-associated lymphoid tissue of pigs naturally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Vet. Pathol.* 40 (2003) 395–404. <https://doi.org/10.1354/vp.40-4-395>

5. CONCLUSÕES

Esta dissertação reuniu, em dois eixos complementares, evidências sobre a resposta de fase aguda em suínos e sua aplicabilidade como ferramenta de monitoramento inflamatório em infecções bacterianas. No Capítulo 1, a síntese sistemática indicou que a haptoglobina e a proteína C-reativa figuram entre as PFAs mais investigadas e com resposta consistente em diferentes síndromes clínicas, enquanto SAA e Pig-MAP adicionam informações complementares relacionadas à cinética, ao compartimento biológico e ao desempenho em abordagens combinadas. No Capítulo 2, o modelo experimental de infecção por *M. hyopneumoniae* demonstrou que alterações em PFAs (especialmente haptoglobina, α 1-glicoproteína ácida e α 1-antitripsina) e em frações proteicas por eletroforese capilar podem discriminar temporalmente a fase de maior atividade inflamatória, com destaque para o período em torno de 21 dias pós-inoculação. Em conjunto, os resultados reforçam que painéis de PFAs, associados a ferramentas complementares de triagem do perfil proteico, ampliam a capacidade interpretativa da dinâmica inflamatória em suínos, tanto em condições experimentais quanto, potencialmente, em cenários aplicados.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, M. A. Acute phase proteins in veterinary medicine: a review. **Journal of Animal Science and Veterinary Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 188-194, dez. 2021. <https://doi.org/10.31248/JASVM2020.216>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL (ABPA). Relatório Anual 2024: setor de frango. São Paulo. Disponível em: https://abpa-br.org/wp-content/envios/2024/04/ABPA-Relatório-Anual-2024_capa_frango.pdf. Acesso em: 10 Nov. 2025.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS). Retrato da Suinocultura 2024. Brasília. Disponível em: <https://abcs.org.br/wp-content/envios/2024/04/Ré-da-Suinocultura-2024-Web.pdf>. Acesso em: 10 Nov. 2025.

BAI, F. et al. *Mycoplasma hyopneumoniae*-derived lipid-associated membrane proteins induce apoptosis in porcine alveolar macrophage via increasing nitric oxide production, oxidative stress, and caspase-3 activation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 155, n. 3, p. 155-161, set. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.07.004>

BLANCHARD, B. et al. Electron microscopic observation of the respiratory tract of SPF piglets inoculated with *Mycoplasma hyopneumoniae*. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 30, n. 4, p. 329-341, mar. 1992. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(92\)90020-t](https://doi.org/10.1016/0378-1135(92)90020-t)

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. (ed.). **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnosis**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2012. ISBN 978-1-4160-6164-9.

CALSAMIGLIA, M.; PIJOAN, C.; TRIGO, A. Application of a nested polymerase chain reaction assay to detect *Mycoplasma hyopneumoniae* from nasal swabs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Thousand Oaks, v. 11, n. 3, p. 246-251, maio 1999. <https://doi.org/10.1177/104063879901100307>

CARPINTERO, R. et al. Pig major acute-phase protein and apolipoprotein A-I responses correlate with the clinical course of experimentally induced African Swine Fever and Aujeszky's disease. **Veterinary Research**, London, v. 38, n. 5, p. 741-753, set./out. 2007. <https://doi.org/10.1051/vetres:2007030>

CERÓN, J. J. et al. A seven-point plan for acute phase protein interpretation in companion animals. **The Veterinary Journal**, London, v. 177, n. 1, p. 6-7, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.001>

CHOI-MIURA, N. H. et al. A novel acute phase protein, IHRP, inhibits actin polymerization and phagocytosis of polymorphonuclear cells. **Inflammation Research**, Basel, v. 49, n. 6, p. 305-310, jun. 2000. <https://doi.org/10.1007/pl00000211>

CHRISTENSEN, M. B. et al. Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 55, n. 2, p. 161-168, fev. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3894877/>. Acesso: 25 de nov de 2025

CORDOVA, C. M. M. et al. Molecular biology of mycoplasmas: from the minimum cell concept to the artificial cell. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 1, supl., p. 599-607, 2016. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150164>

CRAY, C.; ZAIAS, J.; ALTMAN, N. H. Acute phase response in animals: a review. **Comparative Medicine**, Memphis, v. 59, n. 6, p. 517-526, dez. 2009. PMID: 20034426. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2798837/>. Acesso em: 23 nov. 2025.

DEENEY, A. S. et al. *Mycoplasma hyopneumoniae* evades phagocytic uptake by porcine alveolar macrophages in vitro. **Veterinary Research**, London, v. 50, n. 1, p. 51, jun. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0667-6>

DYBVIG, K.; VOELKER, L. L. Molecular biology of mycoplasmas. **Annual Review of Microbiology**, Palo Alto, v. 50, p. 25-57, 1996. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.25>

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, London, v. 185, n. 1, p. 23-27, jul. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 6, p. 448-454, 1999. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>

GAUTIER-BOUCHARDON, A. V. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma spp.* **Microbiology Spectrum**, Washington, DC, v. 6, n. 4, 2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018>

GONZÁLEZ-RAMÓN, N. et al. The major acute phase serum protein in pigs is homologous to human plasma kallikrein sensitive PK-120. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 371, n. 3, p. 227-230, set. 1995. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00882-a](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00882-a)

HALL, W. F. et al. Serum haptoglobin concentration in swine naturally or experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 201, n. 11, p. 1730-1733, dez. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1293115/> Acesso: 20 de nov de 2025

HEEGAARD, P. M. et al. Optimal combinations of acute phase proteins for detecting infectious disease in pigs. **Veterinary Research**, London, v. 42, n. 1, p. 50, mar. 2011. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-50>

HISS, S. et al. Development of an enzyme immuno assay for the determination of porcine haptoglobin in various body fluids: testing the significance of meat juice measurements for quality monitoring programs. **Veterinary Immunology Immunopathology**, 125 (3-4), 223–231, 2008. doi:10.1016/j.vetimm.2008.05.004.

HORADAGODA, N. U. et al. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. **Veterinary Record**, London, v. 144, n. 16, p. 437-441, abr. 1999. <https://doi.org/10.1136/vr.144.16.437>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Produção agropecuária: suínos. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/suinos/br> Acesso em: 10 nov. 2025.

KNURA-DESZCZKA, S. et al. Plasma haptoglobin concentration in pigs after challenge with *Streptococcus suis*. **Journal of Veterinary Medicine Series B**, Berlin, v. 49, n. 6, p. 305-310, 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2002.00556.x>

KOBISCH, M.; FRIIS, N. F. Swine mycoplasmoses. **Revue scientifique et technique (Office international des épizooties)**, Paris, v. 15, n. 4, p. 1569-1605, 1996. <https://doi.org/10.20506/rst.15.4.983>

LAMPREAVE, F. et al. Characterization of the acute phase serum protein response in pigs. **Electrophoresis**, 15, 672–676, 1994.

LAURITZEN, B. et al. Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: an experimental model of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. **Research in Veterinary Science**, London, v. 74, n. 3, p. 261-270, jun. 2003. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(03\)00028-6](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(03)00028-6)

LEAL ZIMMER, F. M. A.; PAES, J. A.; ZAHA, A.; FERREIRA, H. B. Pathogenicity & virulence of *Mycoplasma hyopneumoniae*. **Virulence**, Abingdon, v. 11, n. 1, p. 1600-1622, dez. 2020. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1842659>

LIU, M. et al. Cholesterol exacerbates *Mycoplasma hyopneumoniae*-induced apoptosis via stimulating proliferation and adhesion to porcine alveolar macrophages. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 211, p. 112-118, nov. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.10.007>

MAES, D. et al. Antimicrobial treatment of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections. **The Veterinary Journal**, London, v. 259-260, p. 105474, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105474>

MAES, D. et al. Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 126, n. 4, p. 297-309, jan. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.09.008>

MAES, D. et al. Update on *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: knowledge gaps for improved disease control. **Transboundary and Emerging Diseases**, Hoboken, v. 65, supl. 1, p. 110-124, maio 2018. <https://doi.org/10.1111/tbed.12677>

MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **The Veterinary Journal**, London, v. 168, n. 1, p. 28-40, jul. 2004. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(03\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9)

NUEANGPHUET, P. et al. Neutrophil and M2-polarized macrophage infiltration, expression of IL-8 and apoptosis in *Mycoplasma hyopneumoniae* pneumonia in swine. **Journal of Comparative Pathology**, London, v. 189, p. 31-44, nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2021.09.004>

PETERSEN, H. H. et al. Serum-haptoglobin concentration in Danish slaughter pigs of different health status. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 54, n. 4, p. 325-335, ago. 2002. [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(02\)00054-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(02)00054-5)

PETERSON, B. A. The effects of swine sire line, floor space, and gender on the growth performance and carcass and meat quality characteristics of pigs. 2004. Tese (Doutorado em Animal Sciences) – University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana-Champaign, 2004.

PETRUCI, J. F. S. et al. Fundamentos da eletroforese e eletroforese capilar: eletroforese. In: **Fitoquímica: potencialidades biológicas dos biomas brasileiros**. Ponta Grossa: Editora Científica Digital, v. 2, p. 65-82, 2022. <https://doi.org/10.37885/220509052>

PIETERS, M. G.; MAES, D. Micoplasmose. In: ZIMMERMAN, J. J. et al. (ed.). **Doenças dos suínos**. Ames: Wiley-Blackwell, 2019. cap. 56. <https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch56>

PIÑEIRO, M. et al. Characterisation of the pig acute phase protein response to road transport. **The Veterinary Journal**, London, v. 173, n. 3, p. 669-674, maio 2007. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.02.006>

PIÑEIRO, M.; LAMPREAVE, F.; ALAVA, M. A. Development and validation of an ELISA for the quantification of pig major acute phase protein (Pig-MAP). **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 127, n. 3-4, p. 228-234, fev. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.318>

PRICE, C. P. et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. **Journal of Immunological Methods**, Amsterdam, v. 99, n. 2, p. 205-211, maio 1987. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(87\)90129-3](https://doi.org/10.1016/0022-1759(87)90129-3)

RAZIN, S. Physiology of mycoplasmas. **Advances in Microbial Physiology**, London, v. 10, p. 1-80, 1973. [https://doi.org/10.1016/s0065-2911\(08\)60086-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2911(08)60086-7)

SACO, Y.; BASSOLS, A. Acute phase proteins in cattle and swine: a review. **Veterinary Clinical Pathology**, Hoboken, v. 52, supl. 1, p. 50-63, fev. 2023. <https://doi.org/10.1111/vcp.13220>

SARTURI, J. A. et al. Avaliação da frequência de pneumonia enzoótica suína em granja através da monitoria de abate, clínica e laboratorial. **Acta Scientiae**

Veterinariae, Porto Alegre, v. 49, p. 1795, 2021. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.110761>

SIMIONATTO, S. et al. *Mycoplasma hyopneumoniae*: from disease to vaccine development. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 165, n. 3-4, p. 234-242, ago. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.04.019>

SIQUEIRA, F. M. et al. New insights on the biology of swine respiratory tract mycoplasmas from a comparative genome analysis. **BMC Genomics**, London, v. 14, p. 175, 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-175>

SKOVGAARD, K. et al. Rapid and widely disseminated acute phase protein response after experimental bacterial infection of pigs. **Veterinary Research**, London, v. 40, n. 3, p. 23, maio/jun. 2009. <https://doi.org/10.1051/vetres/2009006>

SORENSEN, N. S. et al. The porcine acute phase protein response to acute clinical and subclinical experimental infection with *Streptococcus suis*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 113, n. 1-2, p. 157-168, set. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.04.008>

SORENSEN, V. et al. *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs: duration of the disease and evaluation of four diagnostic assays. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 54, n. 1, p. 23-34, jan. 1997. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(96\)01266-7](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(96)01266-7)

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. ISBN 9788527717403.

TAVARES, M. F. M. Eletroforese capilar: conceitos básicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 173-181, 1996.

THACKER, E. L. Diagnosis of *Mycoplasma hyopneumoniae*. **Animal Health Research Reviews**, Cambridge, v. 5, n. 2, p. 317-320, dez. 2004. <https://doi.org/10.1079/ahr200491>

THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. ISBN 978-85-7241-668-9.

TOLEDO, L. T. et al. A genetic and virulence characterization of Brazilian strains of *Mycoplasma hyopneumoniae*. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 14, p. 1280588, 2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280588>.

VALENÇA, A. M. F. et al. Índice para pneumonia em granjas comerciais de suínos do estado de Pernambuco. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v. 10, n. 1-4, p. 13-18, 2016. <https://doi.org/10.26605/medvet-v10n1-4-1343>

VASCONCELOS, A. T. et al. Swine and poultry pathogens: the complete genome sequences of two strains of *Mycoplasma hyopneumoniae* and a strain of *Mycoplasma synoviae*. **Journal of Bacteriology**, Washington, DC, v. 187, n. 16, p. 5568-5577, ago. 2005. <https://doi.org/10.1128/JB.187.16.5568-5577.2005>

VICCA, J. Virulence and antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates from pigs. 2005. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, 2005.

WEINBERGER, R. **Capillary electrophoresis practice**. 2. ed. San Diego: Academic Press, 2000. ISBN 9780080539348.