

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 12/09/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**MONITORAMENTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CÃES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA IV SUBMETIDOS À
HEMODIÁLISE INTERMITENTE**

MARIA GABRIELA PICELLI DE AZEVEDO

Botucatu – SP

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**MONITORAMENTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CÃES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA IV SUBMETIDOS À
HEMODIÁLISE INTERMITENTE**

MARIA GABRIELA PICELLI DE AZEVEDO

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção
do título de Mestre.

Orientador: Profa. Ass. Dra. Priscylla
Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Azevedo, Maria Gabriela Picelli de.

Monitoramento da resposta inflamatória em cães com
doença renal crônica IV submetidos à hemodiálise
intermitente / Maria Gabriela Picelli de Azevedo. -
Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto
Capes: 50501062

1. Cão - Doenças. 2. Resposta imune. 3. Insuficiência
renal crônica. 4. Proteína C-Reativa. 5. Dialise.

Palavras-chave: Diálise; Proteína C reativa; Rins.

Nome do autor: MARIA GABRIELA PICELLI DE AZEVEDO

Título: Monitoramento da resposta inflamatória em cães com doença renal crônica IV submetidos à hemodiálise intermitente

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Ass. Dr^a. Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof^a. Ass. Dr^a. Elizabeth Moreira dos Santos Schmidt
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Rogério Giuffrida
Membro
Pós Graduação em Ciência Animal
UNOESTE – Presidente Prudente

Data da defesa: 12 de Setembro de 2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais João e Lia e a meus avós, por todo apoio e incentivo a minha jornada em Botucatu. Também agradeço as minhas tias em especial Sueli e Edna por todo incentivo. A minha prima Luana que faz parte do apoio e incentivo nessa jornada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (**CAPES**) - Código de Financiamento 001.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (**CNPq**) a concessão da bolsa de estudo.

Ao programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da FMVZ-UNESP – Botucatu por ter dado a oportunidade de realizar a mestrado, aos residentes e professores responsáveis pela Clínica de Pequenos Animais e a todos os setores envolvidos em alguma etapa desta pesquisa.

Agradeço a minha orientadora Prof^a. Priscylla Tatiana, por ter me aceitado como sua orientada, pela confiança atribuída e pela oportunidade de estar onde sempre desejei e por todo apoio para que este trabalho pudesse ser concluído.

A pesquisadora Fabiana F. de Souza por ter cedido o Laboratório de Proteômica da FMVZ-Unesp campus Botucatu e a Prof. Elizabeth M. S. Schmidt e ao Prof. João Carlos P. Ferreira por terem cedido o Laboratório de Pesquisa em Proteínas de Fase Aguda e Monitoramento não Invasivo da Reprodução e do Bem-Estar Animal da FMVZ-Unesp campus Botucatu por terem possibilitado as dosagens de proteína C reativa. Agradeço a Prof^a. Alessandra Melchert por todo apoio e auxílio durante a execução deste trabalho. Agradeço ao Henry Mogollo pela ajuda durante a dosagem de minhas amostras, e por todo suporte durante a análise e interpretação de meus resultados.

Agradeço a Prof. Regina Kiomi Takahira e aos residentes do Laboratório Clínico Veterinário da FMVZ-Unesp campus Botucatu, pelo auxílio laboratorial durante a execução deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

A todos meus amigos, em especial a Bruna, Ivaldo, Barbara, por se tornarem minha família de Botucatu, por não medirem esforços em me ajudar em tudo, a Paula que com certeza me proporcionou muitas risadas e muita ajuda no meu desenvolvimento, a Gisele e Heloïse pela amizade e pelos risos. A Silvano meu obrigada por todo conhecimento transferido. Um agradecimento especial a Gisele Reis, uma pessoa que não mediu esforços, apoio e incentivo quando iniciei a jornada na pós-graduação.

Em carinho a todos os animais que possibilitaram que este trabalho fosse desenvolvido.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

ABREVIATÓES

AAS – Amiloide A sérico

AGP – Alfa-1 Glicoproteína ácida

CRP – Proteína C Reativa

CRPc – Proteína C reativa obtida pelo método ELISA sanduíche

CRPe - Proteína C reativa obtidos pelo método ELISA

DRC – Doença renal crônica

ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

HDI – Hemodiálise intermitente

Hp - Haptoglobina

iECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Il-1 – Interleucina – 1

Il-1 α – Interleucina – 1-alfa

Il-6 – Interleucina - 6

IRA – Injúria renal aguda

IRIS – Sociedade Internacional de Interesse Renal

PFA – Proteína de fase aguda

RFA – Resposta de fase aguda

RPC – Razão proteína:creatinina urinária

SDMA - Dimetilarginina simétrica

TCA – Tempo de coagulação ativada

TFG – Taxa de filtração glomerular

TNF- α – Fator de necrose tumoral - alfa

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	1
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I	5
1. Introdução.....	6
2. Revisão de literatura.....	8
2.1 Doença renal crônica.....	8
2.1.1 Alterações clínicas.....	9
2.1.2 Alterações laboratoriais.....	9
2.1.2.1 Azotemia.....	10
2.1.2.2 Anemia.....	10
2.1.2.3 Hiperfosfatemia.....	10
2.1.2.4 Acidose metabólica.....	11
2.1.2.5 Proteinúria.....	11
2.1.3 Tratamento.....	11
2.1.3.1 Fluidoterapia.....	12
2.1.3.2 Hipertensão arterial sistêmica.....	12
2.1.3.3 Proteinúria.....	13
2.1.3.4 Controle da hiperfosfatemia.....	14
2.1.3.5 Controle da acidose metabólica.....	14
2.1.3.6 Controle da anemia.....	14
2.1.3.7 Controle de outras alterações.....	15
2.1.3.8 Dieta.....	15
2.1.3.9 Terapia de substituição renal.....	16
2.2 Inflamação e resposta de fase aguda.....	18
2.2.1 Proteínas de fase aguda.....	19

2.2.1.1 Albumina.....	21
2.2.1.2 Proteína C reativa.....	21
2.2.2 Proteínas de fase aguda e doença renal crônica.....	22
CAPÍTULO II Artigo científico.....	25
Resumo.....	26
CAPÍTULO III.....	48
Conclusões finais.....	49
Bibliografia.....	50

AZEVEDO, M. G. P. Monitoramento da resposta inflamatória em cães com doença renal crônica IV submetidos à hemodiálise intermitente. Botucatu, 2019. 55p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

RESUMO: A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade comum em cães idosos. No insucesso do tratamento clínico tem-se a opção das terapias de substituição renal, onde se destaca a hemodiálise intermitente (HDI). Tanto a técnica de HDI como o estado clínico dos cães com DRC podem desencadear uma reação inflamatória. A proteína C reativa (CRP) é uma proteína de fase aguda que pode ser utilizada como marcador da resposta inflamatória em cães. O objetivo deste estudo foi de avaliar o uso da proteína C reativa como um biomarcador de lesão inflamatória na monitoração da resposta inflamatória de cães com DRC no estágio IV submetidos a hemodiálise intermitente e comparar dois métodos de dosagem da proteína C reativa em cães com doença renal crônica IV. Foram selecionados 16 cães com doença renal crônica IV, divididos em dois grupos: 8 animais no grupo tratamento clínico, 8 animais no grupo hemodiálise intermitente e 7 animais sadios no grupo controle. Foram coletadas amostras de sangue antes da primeira e da última sessão de tratamento de ambos os grupos, para avaliação de hemograma, bioquímica sérica (ureia, creatinina, albumina, potássio, fósforo). Para determinação das concentrações da proteína C reativa foi utilizado o método de ELISA (Dog CRP ELISA (CRP-4), Life Diagnostics Inc.) método de ELISA sanduíche (Kit CATALYST CRP TEST , IDEXX Catalyst®), ambos conforme as recomendações do fabricante. Foi observado elevada concentração de proteína C reativa no GHDI quando comparado com GC ($p = <0,001$) nos dois momentos avaliados, e quando comparado o GHDI ao GTC ($p = 0,0406$) no M0. Não foi observada a diferença estatística dos valores de CRP entre o M0 e MTerminal em nenhum dos grupos. A CRP apresentou correlação positiva moderada com os leucócitos totais ($r=0,5479$, $p=0,0152$), correlação negativa moderada com albumina ($r=-0,5974$, $p=0,0069$) e hemácia ($r=-0,5878$, $p=0,0131$). Notou-se redução nas concentrações séricas de ureia, creatinina e fósforo após as sessões de hemodiálise intermitente com diferença significativa em relação ao grupo controle e grupo tratamento clínico, no MTerminal, e quando comparado os dois

momentos observou-se redução nas concentrações de ureia ($p=0,0116$) e creatinina, ($p= 0,0250$), aumento dos valores de leucócitos totais ($p= 0,0391$) no GHDI e aumento dos valores de creatinina ($p= 0,0372$) e fósforo ($p= 0,0135$) no GTC. A correlação entre as técnicas aplicadas foi positiva forte ($r=-0,7039$, $p<0,001$). Não foi observada diferença na taxa de sobrevivência entre os animais com doença renal crônica IV.

Palavras- chave: Diálise, Rins, Proteína C reativa.

AZEVEDO, M. G. P. Monitoring of inflammatory response in dogs with Stage IV Chronic Kidney Disease undergoing intermittent hemodialysis. Botucatu, 2019. 55p. Thesis dissertation (Master degree) – School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University (Unesp).

ABSTRACT: Chronic Kidney Disease (CKD) is a common disease in older dogs. When the clinical treatment is unsuccessful, kidney replacement therapies become an option, the most prevalent of which is Intermittent Hemodialysis (IHD). Both the IDH technique and the clinical condition of the CKD patients may trigger an inflammatory reaction. C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein that may be used as a marker for inflammatory response in dogs. This study aims at evaluating the use of C-Reactive Protein as a biomarker for inflammatory injuries in the monitoring process of the inflammatory response in dogs affected by Stage IV Chronic Kidney Disease undergoing intermittent hemodialysis, in addition to comparing the two different tests to measure CRP in these patients. Sixteen dogs with Stage IV chronic kidney disease were selected for the study and divided into two groups: 8 animals in the clinical treatment group; and 8 animals in the intermittent hemodialysis group. In addition, seven healthy animals were included in a third group as a control. Blood samples were collected before the first and the last treatment session for both groups for a full blood count and serum biochemistry assay (urea, creatinine, albumin, potassium and phosphorus). A canine CRP ELISA Kit (Dog CRP ELISA (CRP-4), Life Diagnostics Inc.) and the CATALYST CRP TEST device (IDEXX Catalyst®) were used to determine the concentration of C-Reactive protein according to the manufacturer's instructions. We observed an increased concentration of C-Reactive Protein in the GHDI in contrast with the CG ($p = <0,001$) at both moments evaluated, as well as when comparing the GHDI with the GTC ($p = 0,0406$) at M0. There were no statistically significant differences in the CRP values between M0 and MTerminal within any of the groups. CRP presented a moderate positive correlation with the total leukocyte levels ($r=0,5479$; $p=0,0152$) and a moderate negative correlation with the albumin ($r=-0,5974$; $p=0,0069$) and red blood cell levels ($r= -0,5878$; $p=0,0131$). There was a reduction in the serum concentrations of urea, creatinine and phosphorus after the intermittent hemodialysis sessions, with statistically significant differences in comparison with the control and clinical treatment

groups at MTerminal. When comparing both moments, there was a reduction in the concentrations of urea ($p=0,0116$) and creatinine ($p= 0,0250$), and an increase in the total levels of leukocytes ($p= 0,0391$) in the IHDG, as well as an increase in the levels of creatinine ($p= 0,0372$) and phosphorus ($p= 0,0135$) in the CTG. There was a strong positive correlation ($r= -0,7039$; $p=<0,001$) between the two tests and no differences were observed in the survival rates of animals with Stage IV Chronic Kidney Disease.

Keywords: Dialysis, Kidneys, C-reactive proteïn.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela presença de danos estruturais e/ou funcionais em um ou ambos os rins por período superior a três meses (POLZIN, 2011a), sendo esta a terceira causa mais comum de morte em cães, tendo prevalência superior entre animais idosos (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). Segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), a DRC pode ser dividida em quatro estadiamentos baseado nas concentrações de creatinina sérica e pela mensuração de dimetilarginina simétrica (SDMA), e subclassificada em dois subgrupos com base dos valores da relação proteína: creatinina urinária e pressão sanguínea (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2019a). No estágio 1 da doença, os cães apresentam creatinina sérica $<1,4\text{mg/dL}$ e SDMA $<18\ \mu\text{g/dl}$. No estágio 2 da doença valores de creatinina sérica entre $1.4 - 2.8\ \text{mg/dL}$ e SDMA entre $18 - 35\ \mu\text{g/dl}$. Já no estágio 3 da doença os cães apresentam creatinina sérica entre $2.9 - 5.0\ \text{mg/dL}$ e SDMA entre $36 - 54\ \mu\text{g/dl}$. No estágio 4 da DRC os cães apresentam níveis séricos de creatinina superiores a 5mg/dL e SDMA $>54\ \mu\text{g/dl}$ (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2019a).

Reconhecer adequadamente a DRC inclui considerar as várias evidências presentes nos exames laboratoriais como a avaliação do perfil renal, hemograma, urinálise, estado hidroeletrólítico e ácido-básico além da avaliação de ultrassonográfica (POLZIN, 2011a). Dentre os sinais clínicos que podem ser observados encontram-se, poliúria, polidipsia, perda de peso progressiva, perda de massa muscular, apetite seletivo, urina de coloração mais clara. À medida que a perda da função renal avança, surgem sinais clínicos relacionados a uremia como náusea, estomatites, necrose e descamação da mucosa da língua, vômitos, diarreia e mucosas secas (xerostomia) (POLZIN, 2011b).

A hemodiálise intermitente (HDI) é uma terapia de substituição renal extracorpórea indicada para remoção de fármacos e toxinas, em casos de injúria renal aguda (IRA), DRC em crise urêmica e DRC em estágio IV (BLOOM; LABATO, 2011), ou quando há insucesso da terapia convencional (PERONDI et al., 2018). A HDI compreende sessões de curta duração (três a seis horas) por dia, até três vezes por semana (COWGILL; GUILLAUMIN, 2013).

A resposta de fase aguda (RFA) compreende parte da defesa imunológica do organismo frente a um estímulo inflamatório (CRAY; ZAIAS; ALTMAN, 2009), que estimula a liberação de citocinas pró inflamatórias tais como Interleucina – 1alfa (IL-1 α), Interleucina – 6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α) (CRISPE, 2016). Durante a RFA há alteração das concentrações de algumas proteínas plasmáticas dentre elas as proteínas de fase aguda (PFA) (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2008). As PFA durante a resposta de fase aguda sistêmica alteram em pelo menos 25% das concentrações (ECKERSALL, 2008; GABAYC, C.; KUSHNER, 1999).

A produção e a resposta das PFA variam de acordo com a espécie. Em cães, a proteína C reativa (CRP) é considerada proteína de fase aguda positiva *major*, pois sua concentração aumenta frente ao estímulo inflamatório ou infeccioso. A albumina é considerada uma PFA negativa, pois reduz suas concentrações em resposta a inflamação (CERÓN; ECKERSALL; MARTÍNEZ-SUBIELA, 2005), pois o aumento da síntese das PFA leva a redução gradativa de sua produção no organismo ((ECKERSALL, 2008).

Mesmo estando presentes na RFA, já foram descritos aumentos das PFA em processos crônicos (CERÓN; ECKERSALL; MARTÍNEZ-SUBIELA, 2005). Já foi demonstrado elevadas concentrações de CRP em cães com DRC (RAILA; SCHWEIGERT; KOHN, 2011) e em seres humanos submetidos a hemodiálise (STENVINKEL, 2001).

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é avaliar o uso da proteína C reativa como um biomarcador de lesão inflamatória na monitoração da resposta inflamatória de cães com DRC no estágio IV submetidos a hemodiálise intermitente e tratamento clínico, correlacionando as concentrações séricas de Proteína C reativa com as concentrações com dados de albumina, hemácia, proteína total, plaquetas, leucócitos, ureia, creatinina, albumina, fósforo, potássio e relação proteína: creatinina urinária, e comparar dois métodos de dosagem da proteína C reativa em cães com doença renal crônica IV.

Neste trabalho será apresentada uma revisão sobre doença renal crônica em cães e proteínas de fase aguda e um artigo científico com os resultados do experimento de pesquisa.

1. Objetivo

1.1. Objetivo geral

Avaliar a resposta inflamatória de cães com DRC no estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente e tratamento clínico atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – campus de Botucatu por meio da determinação das concentrações séricas de Proteína C reativa.

1.2. Objetivos específicos

Correlacionar as concentrações da proteína C reativa de cães com DRC no estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente e tratamento clínico com os dados de albumina, hemácia, proteína total, plaquetas, leucócitos, ureia, creatinina, albumina, fósforo, potássio e relação proteína: creatinina urinária.

Correlacionar exames laboratoriais e a concentração da proteína C reativa de cães com DRC no estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente e tratamento clínico na avaliação da inflamação sistêmica.

Correlacionar os resultados da dosagem de proteína C reativa obtidas por duas técnicas diferentes diferentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão das bolsas de estudo.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que pacientes com doença renal crônica estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente apresentam um quadro inflamatório ativo, demonstrando que a CRP pode ser utilizada na avaliação da resposta inflamatória nestes pacientes.

Ambas as técnicas demonstram ser eficazes na mensuração da CRP em cães com doença renal crônica IV.

Apesar do quadro inflamatório causado tanto pela técnica quanto pela doença renal crônica, a hemodiálise intermitente mostrou-se benéfica na redução das concentrações séricas de ureia, creatinina e fósforo levando a uma melhora clínica da qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Bartges JW. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012;42(4):669-692. doi:10.1016/j.cvsm.2012.04.008
2. International Renal Interest Society. IRIS Staging of CKD (modified 2019). 2019:1-5.
3. Bloom CA, Labato MA. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):115-133. doi:10.1016/j.cvsm.2010.11.001
4. Cowgill LD, Francey T. Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2012:680-713. doi:10.1016/B978-1-4377-0654-3.00036-6
5. Segev G, Langston C, Takada K, Kass PH, Cowgill LD. Validation of a Clinical Scoring System for Outcome Prediction in Dogs with Acute Kidney Injury Managed by Hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):803-807. doi:10.1111/jvim.13930
6. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(SUPPL. 7):36-40. doi:10.1093/ndt/16.suppl_7.36
7. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. *Contrib Nephrol.* 2017;191:58-71. doi:10.1159/000479256
8. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute Phase Response in Animals- A Review. *Comp Med.* 2009;59(6):517-526.
9. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: An overview. *Vet J.* 2004;168(1):28-40. doi:10.1016/S1090-0233(03)00119-9
10. Crispe IN. Hepatocytes as Immunological Agents. *J Immunol.* 2016;196:17-21. doi:10.4049/jimmunol.1501668
11. Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol.* 2005;34(2):85-99. doi:10.1111/j.1939-165X.2005.tb00019.x
12. Da browski R, Kostro K, Szczubiał M. Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology.* 2013;80(5):494-497. doi:10.1016/j.theriogenology.2013.05.012
13. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.* 2010;185(1):23-27. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.009
14. Eckersall PD. *Proteins , Proteomics , and the Dysproteinemias.* 6th ed. (Elsevier Inc., ed.); 2008.

15. Korevaar JC, Van Manen JG, Dekker FW, De Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2916-2922. doi:10.1097/01.ASN.0000143744.72664.66
16. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, et al. C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *J Vet Med Sci.* 2008;70(2):127-131. doi:10.1292/jvms.70.127
17. McClure V, van Schoor M, Thompson PN, Kjelgaard-Hansen M, Goddard A. Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243(3):361-366. doi:10.2460/javma.243.3.361
18. Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease. *J Vet Diagnostic Investig.* 2011;23(4):710-715. doi:10.1177/1040638711407896
19. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA. Chronic renal failure. In: *Canine and Feline Nephrology and Urology.* 2 edition. St. Louis: Elsevier/Saunders; 2011:526.
20. Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2013;23(2):205-215. doi:10.1111/vec.12034
21. Cowgill LD. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):193-225. doi:10.1016/j.cvsm.2010.12.002
22. Cowgill LD, Francey T. *Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2012. doi:10.1016/B978-1-4377-0654-3.00036-6
23. Bilbrough GE, Lampton PW, Wagner M, Corey S, DeNicola DB. *The IDEXX Catalyst CRP Test for In-House Measurement of C-Reactive Protein (CRP) Concentration in Serum from Dogs.*; 2017.
24. IDEXX-Laboratories. Diagnostic guidelines Detect and trend systemic inflammation in dogs with the new Catalyst* CRP Test. 2017:1-3.
25. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003;33:152-161.
26. Gabayc, C.; Kushner I. Acute-phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *N Engl J Med.* 1999;11:448-454.
27. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-Reactive Protein Mediates Protection from Lipopolysaccharide Through Interactions With Fc R. *J Immunol.* 2002;169(12):7019-7025. doi:10.4049/jimmunol.169.12.7019
28. Vaccaro F, Mule G, Cottone S, et al. Circulating Levels of Adhesion Molecules in Chronic Kidney Disease Correlate with the Stage of Renal Disease and with C-Reactive Protein. *Arch Med Res.* 2007;38(5):534-538. doi:10.1016/j.arcmed.2007.01.013

Inoculated with Ehrlichia canis. **Veterinary Research Communications**, v. 26, p. 171–177, 2002.

SILVESTRINI, P. et al. Iron status and C-reactive protein in canine leishmaniasis. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 2, p. 95–101, 2014.

STENVINKEL, P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. SUPPL. 7, p. 36–40, 2001.

VADEN, S. L.; ELLIOTT, J. Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1115–1130, 2016.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein expression, structure, and function. **Molecular immunology**, v. 38, p. 189–197, 2001.

WOOLEY, J. A.; BTAICHE, I. F.; GOOD, K. L. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 20, n. 2, p. 176–191, 2005.

YAMAMOTO, S. et al. Serum C-Reactive Protein And Immune Responses In Dogs Inoculated With Bordetella Bronchiseptica (Phase I Cells). **Veterinary Research Communications**, v. 18, p. 347–357, 1994.

YAMASHITA, T. et al. Canine Acute Phase Response Relationship between Serum Cytokine Activity and Acute Phase Protein in Dogs. **J Vet Med Sci.**, v. 3, n. 56, p. 487–492, 1994.

YUE, C. C. et al. Identification of a C-reactive protein binding site in two hepatic carboxylesterases capable of retaining C-reactive protein within the endoplasmic reticulum. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 36, p. 22245–22250, 1996.