

EFEITOS DA DIETA SOBRE O METABOLISMO DA ALB E O TRATAMENTO DA HIPOALBUMINEMIA

RESUMO: A albumina é uma proteína sintetizada pelo fígado e é essencial para o funcionamento do organismo. A diminuição da concentração sérica, hipoalbuminemia, ocorre em enfermidades que causam perdas excessivas, diluição sanguínea ou diminuição da síntese. Por sua vez, há deficiência na resposta do organismo à fármacos e acúmulo de líquidos em tecidos extravasculares. A reversão da hipoalbuminemia é realizada a partir do tratamento da enfermidade de base. Porém, em casos cujo tratamento não surte efeito prontamente ou que apresentam cuidados paliativos como opção exclusiva, o correto aporte nutricional, ou mesmo administração de albumina exógena são recomendados. Como pacientes em estado crítico apresentam hipoalbuminemia e exacerbada resposta inflamatória, há a predisposição a formação de caquexia e, por isso, o suporte nutricional calórico e proteico torna-se essencial.

PALAVRAS-CHAVE: Canino, Albumina Sérica Canina, Nutrição

EFFECTS OF DIET ON ALB METABOLISM AND TREATMENT OF HYPOALBUMINEMIA

ABSTRACT: Albumin is a synthetic protein for the liver and is essential for the functioning of the body. The overload of concentration is hypoalbuminemia, occurs in diseases that cause excess, blood thinning or increased synthesis. In turn, there is a failure in the body's response to the drug and the accumulation of light in extravascular tissues. Reversal of hypoalbuminemia is performed from the treatment of the underlying disease. However, in cases that are not fulfilled or that are careful, such as the exclusive option, the correct nutritional, or even administration of exogenous

albumin are recommended. As critical patients present hypoalbuminemia and exacerbation of inflammatory response, there is a predisposition to the formation of cachexia and, therefore, the nutritional support of protein and caloric is essential.

KEY WORDS: Canine, Canine Serum Albumin, Nutrition

INTRODUÇÃO:

A albumina (ALB) é a mais abundante das proteínas séricas e é essencial na manutenção da saúde por atuar desde a regulação da pressão coloido-osmótica, manutenção da integridade vascular, até o carreamento de ácidos graxos, hormônios, fármacos e íons (LEVITT; LEVITT, 2016).

Para pacientes em estado crítico a concentração sérica de ALB é considerada fator prognóstico, já que durante a hypoalbuminemia ($< 3,0$ g/dl) a homeostase apresenta-se afetada, principalmente em casos mais ($< 2,0$ g/dL) (CONNER, 2017).

Assim, a hypoalbuminemia é um fator de risco aos pacientes enfermos, o que torna de interesse médico o estudo aprofundado da atuação desta proteína no organismo e como é possível intervir nestas situações. Neste contexto, são utilizadas técnicas de correção da albuminemia como intervenções farmacológicas ou suporte nutricional, o qual pode ocorrer por meio de ingestão alimentar convencional ou assistida. Essas técnicas, quando utilizadas corretamente, corroboram para a melhora do prognóstico do animal enfermo durante a hospitalização (THROOP; KERL; COHN, 2004; BRUNETTO et al., 2010; CRAFT; POWELL, 2012).

Credita-se também a hypoalbuminemia a capacidade de ser indicador de má-nutrição, porém estudos refutam essa afirmação e correlacionam a queda grave de ALB sérica a eliminação excessiva dessa proteína pelos rins e intestino ou a redução

de síntese por reação inflamatória exacerbada (FUHRMAN, 2002; CHARNEY; MUELLER, 2004)

Mesmo que a haja preferência na realização de estudos sobre a ALB sérica humana (ASH), algumas conclusões podem ser aplicadas a isoforma canina, já que as funções em ambas as espécies são semelhantes e análises estruturais e sequenciais de aminoácidos da ALB sérica canina (ASC) indicam semelhança entre a ASC e a ASH de 79% (PANDJAITAN; SWOBODA; BRANDEJSKY-PICHLER, 2000).

O objetivo desse trabalho é revisar o metabolismo da ASC e quais as possibilidades de intervenção nutricional nos quadros de hipoalbuminemia, com o intuito da melhora do prognóstico de cães em estado crítico.

DESENVOLVIMENTO:

Metabolismo da albumina:

A ASC é composta por 584 aminoácidos, e tem 65,5 kDa de massa. Apresenta três domínios principais, cada um com dois subdomínios, um denominado A, com seis alfa-hélices, e o outro, B, com quatro alfa-hélices. A composição de aminoácidos e a estrutura formada estabelece, na ALB, dois sítios capazes de interagirem com distintas moléculas (PANDJAITAN; SWOBODA; BRANDEJSKY-PICHLER, 2000; YAMADA et al., 2016).

A produção de ALB ocorre nos hepatócitos e é influenciada pela pressão oncótica, hormônios e citocinas pró-inflamatórias (GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012). A influência da pressão coloido-osmótica na síntese de ALB é resultado da transmissão de sinais por osmorreceptores dos hepatócitos. Em situações de aumento na pressão coloido-osmótica, há a supressão da síntese de ALB, e quando ocorre a redução da pressão oncótica, há o aumento da síntese dessa proteína.

(HÜLSHOFF et al., 2013). Citocinas e determinados hormônios estimulam ou suprimem transcrição do gene *ALB*, que contém a informação para a produção de ALB. A insulina, o GH, tiroxinas, esteroides sexuais e glicocorticóides estimulam a produção de RNA mensageiro destinado à produção de ALB (DOWEIKO; NOMPLEGGI, 1991). Por sua vez citocinas como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) suprimem essa produção (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004).

Após sua síntese, há exportação celular da ALB para que seja transferida aos sinusóides hepáticos, os quais confluem para a veia hepática, ou absorvida pelos vasos linfáticos e por fim transportada até o ducto torácico (DOWEIKO; NOMPLEGGI, 1991). As pressões coloido-osmótica e a hidrostática são fatores que também alteram a distribuição da ALB pelos compartimentos corporais, já que elas modificam a permeabilidade dos vasos à essa proteína (LEVITT; LEVITT, 2016). A ALB sérica representa cerca de 30 a 40% da quantidade total de ALB e o restante está distribuído no interstício dos demais tecidos (QUINLAN; MARTIN; EVANS, 2005). Essa distribuição permite a ALB modular a pressão coloido-osmótica exercida entre os compartimentos intravascular e extravascular e, conseqüentemente, regular o fluxo de fluído entre esses dois espaços (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002). Como parte da ALB sérica é transportada para o interstício, vasos linfáticos são encarregados de drenar o excedente dessas moléculas e passá-las para a corrente sanguínea, o que evita formação de edemas por altas concentrações de ALB nos tecidos (GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012).

Sugere-se que em todos os órgãos há a degradação da ALB, porém 40 a 60% é catabolizada em fibroblastos de músculos e da pele, 15% no fígado, 10% nos rins e

os 10% restantes em outros diferentes sítios (NICHOLSON; WOLMARANS; PARK, 2000; HÜLSHOFF et al., 2013).

A excreção de ALB ocorre pelos rins e pelo intestino. Durante a filtração renal, as moléculas de ALB que são filtradas e passam para o interior dos túbulos renais, são excretadas pela urina, devido eventuais escapes da ALB, ou, quando reabsorvidas, são catabolizadas por células dos túbulos renais (LEVITT; LEVITT, 2016). A degradação da ALB nos rins ocorre por meio da filtração das células dos túbulos proximais, ação dos lisossomos e liberação dos aminoácidos na corrente sanguínea. Já no intestino, a perda de ALB se dá, majoritariamente, por degradação na mucosa ou pela passagem da proteína inteira pelo epitélio intestinal (LEVITT; LEVITT, 2016).

Funções da albumina e prejuízos da hipoalbuminemia:

A regulação da pressão coloido-osmótica ocorre pela capacidade de atração de íons sódio e, conseqüentemente, de água. Esse evento ocorre na proximidade de vasos mais permeáveis, o que resulta na regulação da quantidade de fluido e do fluxo de plasma entre esses compartimentos (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002; QUINLAN; MARTIN; EVANS, 2005). Quando há diminuição da concentração sérica de albumina há a menor recaptação de fluidos pelos capilares e, conseqüentemente, maior possibilidade de acúmulos de líquidos em cavidades corporais e no interstício de tecidos periféricos e de órgãos vitais (NICHOLSON; WOLMARANS; PARK, 2000; CONNER, 2017). Além disso, o paciente hipoalbuminêmico tem maior risco de hipotensão e choque, devido a maior saída de líquido dos vasos (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002).

A função tamponante que a ALB apresenta ocorre devido às cargas negativas que a circundam, e permitem sua atuação no controle do hiato aniônico e na prevenção da alcalinização sanguínea. Desta forma, reduções na concentração dessa proteína podem provocar alcalose metabólica por excesso de bicarbonato (DOWEIKO; NOMPLEGGI, 1991).

A ALB também atua no transporte de hormônios, íons metálicos, íons não metálicos, metabólitos, ácidos graxos, ácidos biliares e fármacos (QUINLAN; MARTIN; EVANS, 2005). Essa interação acontece devido à presença de dois sítios de união, com alta afinidade a estas diversas substâncias (PANDJAITAN; SWOBODA; BRANDEJSKY-PICHLER, 2000; YAMADA et al., 2016). Portanto, a ALB é essencial para dispersão de componentes para o tecido específico de atuação ou para os respectivos sítios de excreção e metabolização (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002).

A albumina também possui papel importante na neutralização de toxinas e no processo de antioxidação, já que apresenta diversos grupos sulfidril (-SH), os quais interagem com radicais livres de oxigênio e nitrogênio liberados durante processos inflamatórios como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e peróxinitrito, e formam radicais estáveis, não danosos ao organismo (BUSH; COSGROVE; FREEMAN, 1991).

Desta forma, consideradas as capacidades de transporte e antioxidação, pode-se dizer que a hipoalbuminemia dificulta a reversão da enfermidade porque a ALB age no carregamento de substâncias como zinco, substratos energéticos e fármacos para tecidos inflamados e danificados, além de neutralizar radicais livres e possíveis toxinas, portanto na hipoalbuminemia tudo isso faz com que a capacidade reparativa tecidual, modulação das respostas inflamatória e imunológica contra microrganismos seja comprometida (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002).

A disfunção dos papéis da ALB na homeostase e na capacidade de transportar fármacos também está relacionada com piora de prognóstico, aumento da gravidade de doenças, e, durante a internação, com aumento do tempo hospitalização devido a maior risco para reincidência, elevadas taxas de mortalidade e morbidade, e complicações durante procedimentos cirúrgicos (THROOP; KERL; COHN, 2004; GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012).

Causas da hipoalbuminemia

Na medicina veterinária, considera-se hipoalbuminemia moderada quando a concentração sérica de ALB está abaixo de 3,0 g/dL de sangue, e grave abaixo de 2,0 g/dL (CONNER, 2017). As causas de hipoalbuminemia geralmente são divididas em situações de comprometimento da produção ou exacerbação de perdas albuminêmicas (THROOP; KERL; COHN, 2004)

A menor produção de ALB é observada em hepatopatias que envolvam perda da função hepática como cirrose, hepatite e neoplasias, sendo estas causa primordial da hipoalbuminemia, já que há a queda de 75% na produção dessa proteína (DOWEIKO; BISTRAN, 1991). Ainda associada ao fígado, doenças como hipertensão portal e cirrose, as quais podem vir a causar ascite primariamente pelo extravassamento de líquido, sem necessariamente ter relação direta com a pressão oncótica por hipoalbuminemia, ocasionalmente resultam na passagem da ALB para a cavidade abdominal, reduzindo a concentração dessa proteína no meio intravascular (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002)

Além da produção, as perdas proteicas também são importantes causas de hipoalbuminemia. As enteropatias relacionadas com a redução da ALB sérica envolvem processos de diarreia e aumento da perda de proteínas plasmáticas pelas

fezes. Tal situação é comumente encontrada em cães hospitalizados por enfermidades que envolvam patógenos intestinais como *Parvovirus sp.* (MOHR et al., 2003), além de doenças que causam inflamação intestinal e diarreia. Durante a diarreia, o processo de perda de ALB ocorre pela passagem dessa proteína através da mucosa intestinal em direção ao lúmen e doenças como a linfagiectasia intestinal podem ter esse quadro ainda mais exacerbado (LEVITT; LEVITT, 2017).

Além das enteropatias com perda proteica, há também as nefropatias com perda proteica. Em doenças renais que resultem em proteinúria, a negatividade presente nas membranas das células glomerulares é perdida e, assim, os poros glomerulares que repelem a ALB, a qual também apresenta carga negativa, deixa de o fazer e permite a passagem pelo glomérulo (GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012). Com isso, a ALB é excretada pela urina ou degradada nas células dos túbulos renais. Tal condição é frequente principalmente nas doenças glomerulares, mas também em nefrite hereditária e erliquiose (THROOP; KERL; COHN, 2004).

Situações que envolvam tanto alteração na produção como perda de albumina ocorrem em pacientes com infecções, em sepse, que sofreram traumas ou foram submetidos a cirurgias muito invasivas (GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012). Durante a resposta inflamatória, glicocorticoides e citocinas como IL-6 e TNF- α agem nos hepatócitos e causam supressão da produção de ALB. Isso a caracteriza como proteína de fase aguda negativa, ou seja, tem sua produção reduzida enquanto outras moléculas serão produzidas em maior quantidade (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004). Além disso, nos casos de sepse, a invasão da corrente sanguínea pelas bactérias exacerba a liberações destas citocinas pró-inflamatórias que causam aumento da permeabilidade vascular e propiciam a passagem da ALB do meio

intravascular para o extravascular, devido o gradiente de concentração dessa proteína entre os dois compartimentos (THROOP; KERL; COHN, 2004).

Tratamentos da hipoalbuminemia

O princípio do tratamento da hipoalbuminemia é o controle da doença de base que esteja causando o decréscimo na concentração sérica de ALB. Em situações graves em que a enfermidade não seja facilmente solucionada, o suporte com ALB exógena ou coloides é recomendado. O suporte de coloides visa a normalização da pressão coloido-osmótica e a consequente redução da efusão excessiva de líquidos para os tecidos extravasculares. Porém, esse tratamento tende a reduzir a síntese de ALB devido ao aumento repentino da pressão coloido-osmótica, ou seja, esse método deve ser realizado cautelosamente (THROOP; KERL; COHN, 2004).

Uma possibilidade de aumento na concentração sérica de ALB em cães seria a administração intravenosa de ASH concentrada. Horowitz et al (2015) realizaram a administração de ALB humana na concentração de 10% por, em média, 4,5 dias em cães com peritonite séptica situação e observou aumento nos níveis de albumina sérica ($p = 0,01$) e nos níveis totais de proteínas plasmáticas ($p = 0,01$) comparado com cães que não receberam ASH intravenosa. Por outro lado, Francis et al. perceberam que a administração repetitiva de ASH em cães pode ser responsável por reações de hipersensibilidade como edema, lesões cutâneas e emese. Logo, existem riscos da exposição a proteína humana, principalmente se repetidas vezes, como reações de hipersensibilidade, além disso, o custo deste tratamento é bastante elevado (FRANCIS et al., 2007; HOROWITZ; READ; POWELL, 2015).

Já o uso de ASC em cães não é comum na medicina veterinária (KERL; COHN, 2004; CRAFT; POWELL, 2012).

A relação entre a nutrição e a hipoalbuminemia

A hipoalbuminemia foi extensivamente associada a estados de restrição alimentar e má nutrição, porém as evidências que relacionam estados nutricionais com a concentração sérica de ALB são fracas (FUHRMAN, 2002; CHARNEY; MUELLER, 2004). Lee et al. (2015) analisaram, de maneira retrospectiva, a concentração de ALB em 2125 pessoas com baixa ingestão nutricional devido a anorexia nervosa, bulimia nervosa ou pouco acesso a alimentação. Como a albuminemia apresentava-se dentro do intervalo de referência, concluíram que a concentração sérica de ALB não pode ser utilizada como marcador nutricional (LEE et al., 2015).

Como dito anteriormente, no caso de cães hospitalizados, a hipoalbuminemia, geralmente ocorre devido a processos inflamatórios ou enfermidades que alteram o metabolismo da ALB (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004). Associados a isso, acredita-se que a interação no sistema nervoso central de substâncias aneroxigênicas produzidas durante os processos inflamatórios, como IL-6, IL-1 β e prostaglandina E2 (OHARA et al., 2010) sejam a principal relação entre a má-nutrição e a hipoalbuminemia esteja.

Logo, nas situações de anorexia o suporte nutricional com alimentos hipercalóricos e hiperproteicos objetiva prover tanto energia quanto aminoácidos para a manutenção da massa muscular, o que evita o quadro de caquexia e permite o reparo de lesões teciduais (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002; BRUNETTO et al., 2010). Fornecer o alimento a um cão hospitalizado pode não ser viável apenas ofertando-o, já que cães internados apresentam hiporexia devido a enfermidade que os acomete. Assim, após descartar a possibilidade do cão ingerir o alimento sem auxílio e a administração de estimulantes de apetite não surtir efeito, a alimentação

por vias enterais ou parenterais deve ser considerada. Em situações as quais o trato gastrointestinal (TGI) apresenta sua funcionalidade conservada, opta-se pela alimentação enteral (THROOP; KERL; COHN, 2004).

A alimentação enteral ocorre através de tubos, os quais apresentam a porção terminal em alguma porção do TGI. Dentre as variedades de métodos de alimentação enteral assistida existem tubos nasogástrico, nasoesofágico, esogástrico, gástrico e jejunal. Os mais utilizados em animais hospitalizados são os três primeiros, devido às baixas complicações de implantações. Já os dois últimos são utilizados em casos mais específicos e apresentam possíveis complicações. Em casos que a alimentação enteral não é viável, como em casos de obstrução da luz do TGI, a parenteral é recomendada, o inconveniente é a necessidade de manutenção de um acesso venoso, que deve receber atenção pela possibilidade de formação de coágulos e trombos, além do grande risco de infecções. A alimentação parenteral se baseia na administração de nutrientes essenciais aos animais por vias parenterais, sendo a principal delas a intravenosa. A composição desse alimento é baseada em aminoácidos essenciais, ácidos graxos, glicose, vitaminas e eletrólitos. Em algumas doenças que prejudicam o funcionamento do TGI, a utilização de alimentação parenteral é recomendada de imediato como parvovirose, peritonite, linfocarcinoma intestinal e pancreatite. (BRUNETTO et al., 2010), mas deve-se ter em mente que a nutrição por via enteral é sempre a primeira escolha (FELDMAN et al., 1976).

CONCLUSÃO:

Existem controvérsias quanto as causas nutricionais de hipoalbuminemia, mas o consenso é que o aporte calórico e proteico da dieta pode evitar ou reverter quadros de catabolismo intenso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BRUNETTO, M. A.; GOMES, M. O. S.; ANDRE, M. R.; TESHIMA, E.; GONÇALVES, K. N. V.; PEREIRA, G. T.; FERRAUDO, A. S.; CARCIOFI, A. C. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 20, n. 2, p. 224–231, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-4431.2009.00507.x>>.

CHAN, D. L.; FREEMAN, L. M. Parenteral nutrition in small animals. In: CHAN, D. L. (Ed.). **Nutritional Management of Hospitalized Small Animals**. 1. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2015. p. 100–116. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561611000210?via%3Dihub>>

CHARNEY, P.; MUELLER, C. M. Hepatic Proteins and Nutrition Assessment. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 8, p. 1258–1264, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002822304009162?via%3Dihub>>

CONNER, B. J. Treating Hypoalbuminemia. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 451–459, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.009>>.

CRAFT, E. M.; POWELL, L. L. The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 6, p. 631–639, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-4431.2012.00819.x>>.

DOWEIKO, J. P.; NOMPLEGGI, D. J. Role of Albumin in Human Physiology and

Pathophysiology. **J Parenter Enteral Nutr**, v. 15, n. 2, p. 207–211, 1991. Disponível em:

<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0148607191015002207?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>.

FELDMAN, E. J.; DOWLING, R. H.; MCNAUGHTON, J.; PETERS, T. J. Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. **Gastroenterology**, v. 70, p. 712–719, 1976. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/816699>>.

FRANCIS, A. H.; MARTIN, L. G.; HALDORSON, G. J.; LAHMERS, K. K.; LUTHER, T. Y.; ALPERIN, D. C.; HINES, S. A. Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 6, p. 873–879, 2007. Disponível em: <<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=17362162&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/doi/10.2460/javma.230.6.873>>.

FUHRMAN, M. P. The albumin-nutrition connection: Separating myth from fact. **Nutrition**, v. 18, n. 2, p. 199–200, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900701007298?via%3Dihub>>.

GATTA, A.; VERARDO, A.; BOLOGNESI, M. Hypoalbuminemia. **Internal and Emergency Medicine**, v. 7, n. 3, p. 193–199, 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11739-012-0802-0>>.

HOROWITZ, F. B.; READ, R. L.; POWELL, L. L. A retrospective analysis of 25% human serum albumin supplementation in hypoalbuminemic dogs with septic peritonitis. **Canadian Veterinary Journal**, v. 56, n. 6, p. 591–597, 2015. Disponível

em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431157/>>.

HÜLSHOFF, A.; SCHRICKER, T.; ELGENDY, H.; HATZAKORZIAN, R.; LATTERMANN, R. Albumin synthesis in surgical patients. **Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 703–707, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.10.014>>.

LEE, J. L.; OH, E. S.; LEE, R. W.; FINUCANE, T. E. Serum Albumin and Prealbumin in Calorically Restricted, Nondiseased Individuals: A Systematic Review. **American Journal of Medicine**, v. 128, n. 9, p. 1023.e1-1023.e22, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.032>>.

LEVITT, D. G.; LEVITT, M. D. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. **International Journal of General Medicine**, v. 9, p. 229–255, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27486341/>>.

MAZZAFERRO, E. M.; RUDLOFF, E.; KIRBY, R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 113–124, 2002. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1435-6935.2002.00025.x>>.

MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: An overview. **Veterinary Journal**, v. 168, n. 1, p. 28–40, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023303001199>>.

NICHOLSON, J. P.; WOLMARANS, M. R.; PARK, G. R. The role of albumin in critical illness. **British journal of anaesthesia**, v. 85, n. 4, p. 599–610, 2000. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.4.599>>.

OHARA, S.; INOUE, K. I.; WITTER, M. P.; IJIMA, T. Neurobiology of inflammation associated anorexia. **Frontiers in Neuroscience**, v. 3, n. 59, p. 1–10, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858622/>>.

PANDJAITAN, B.; SWOBODA, I.; BRANDEJSKY-PICHLER, F. Escherichia coli expression and purification of recombinant dog albumin , a cross-reactive animal allergen. **J Allergy Clin Immunol**, v. 105, n. 2, p. 279–285, 2000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167490059808X>>.

QUINLAN, G. J.; MARTIN, G. S.; EVANS, T. W. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1211–1219, 2005. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.20720>>

THROOP, J.; KERL, M. E.; COHN, L. Albumin in Health and Disease: Causes and Treatment of Hypoalbuminemia. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 26, n. 12, p. 940–949, 2004. Disponível em: <https://secure.vlsstore.com/Media/PublicationsArticle/PV_26_12_940.pdf>.

YAMADA, K.; YOKOMAKU, K.; KUREISHI, M.; AKIYAMA, M.; KIHIRA, K. Artificial Blood for Dogs. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep36782>>.