

COMPARAÇÃO ENTRE DOIS TEORES DE PROTEÍNA DIETÉTICA NO MANEJO NUTRICIONAL DE CÃES COM DESVIO PORTOSSISTÊMICO

Resumo: O desvio portossistêmico (DPS) é a presença de vaso(s) anômalo(s) que desvia(m) o sangue da circulação portal para a sistêmica, que pode resultar em manifestações clínicas graves e na encefalopatia hepática, a principal preocupação. O tratamento objetiva diminuir a absorção intestinal de compostos tóxicos principalmente por meio de mudança na quantidade e qualidade da proteína dietética. Como a proteína hidrolisada apresenta alta digestibilidade, é possível que esta gere menos compostos tóxicos, o que permitiria a inclusão de maior quantidade de proteína na dieta de cães com DPS, aspecto ainda não avaliado. O presente estudo objetivou avaliar as consequências do aumento da ingestão proteica de cães com DPS. Critérios de inclusão: cães de pequeno porte com DPS congênito, com idade mínima de 8 meses. Catorze cães foram divididos em dois grupos de forma randomizada, de sete animais. Grupo A recebeu alimento coadjuvante para hepatopatias, a base de proteína hidrolisada de soja, com 3,6g de proteína bruta (PB)/100 kcal. Grupo B recebeu alimento também a base de proteína hidrolisada de soja, em maior inclusão, totalizando 5,6g PB/100 kcal. Ao final de 60 dias sob cada alimento, em cada grupo foi realizado exame físico, pesagem, determinação do escore de condição corporal (ECC), escore de massa muscular (EMM), escore de encefalopatia hepática (EEH) e colheita de sangue para as variáveis laboratoriais [contagem de hemácias, hematócrito, concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média, hemoglobina corpuscular média, concentração sérica de proteínas totais (PT), albumina, ureia e atividade sérica das enzimas alaninoaminotransferase e fosfatase alcalina]. Às variáveis de distribuição normal realizou-se o teste-t de Welch de duas amostras, enquanto o teste de Wilcoxon às variáveis não-normais. No início os dois grupos não diferiram quanto a idade, ECC, EMM e EEH. Após 60 dias do recebimento dos alimentos, todos os tutores relataram significativa melhora no quadro clínico e não houve diferença nas variáveis entre os grupos, exceto a maior PT no grupo B ($5,2 \pm 0,6$ x $6,0 \pm 0,5$; $p=0,03$). A influência da maior ingestão proteica sobre a PT e a adequada estabilização clínica da doença sugere que o aumento da ingestão proteica com fonte de alta digestibilidade é possível e provê adequado suporte nutricional a cães de pequeno porte com DPS.

INTRODUÇÃO

O desvio portossistêmico (DPS) é uma doença hepática que consiste em uma ou mais conexões vasculares anormais, de caráter congênito ou adquirido, entre a circulação portal e venosa que gera desvio do fluxo sanguíneo. Esse desvio promove menor perfusão hepática por sangue portal, o que diminui o aporte de fatores tróficos aos hepatócitos, promove redução da massa hepática e, conseqüentemente, as funções hepáticas podem ser comprometidas (MEYER et al., 2010).

Dentre as problemáticas do desvio portossistêmico, umas das principais é a encefalopatia hepática (EH). Esta é uma síndrome multifatorial que promove alterações neurológicas por resultado de insuficiência hepática importante (MADDISON, 2013). Ela é ocasionada pelo acúmulo sanguíneo de compostos tóxicos oriundos principalmente da circulação esplâncnica como amônia, escatol, mercaptanos, indóis e aminas biogênicas que ao alcançarem o sistema nervoso central causam estresse osmótico e aumento do tamanho das células, com edema cerebral e hipertensão intracraniana (SHAWCROSS; JALAN, 2005; LEMBERG; FERNÁNDEZ, 2009; MEYER et al., 2010; PRAKASH; MULLEN, 2010; GOW et al., 2012; MARKS, 2012; LIDBURY; COOK; STEINER, 2016).

Apesar do tratamento cirúrgico ser a primeira escolha (GREENHALGH et al., 2010, 2014), para alguns pacientes recomenda-se o controle das manifestações clínicas por meio de tratamento conservador até estabilização pré-cirúrgica, que também pode ser estendido por toda vida do cão (GREENHALGH et al., 2010, 2014). Como grande parte das toxinas são oriundas do metabolismo proteico, o tratamento conservador é baseado no manejo nutricional. O recomendado é que seja fornecida menor quantidade proteica para que não haja manifestações clínicas neurológicas, ao mesmo tempo ser suficiente para minimizar o catabolismo muscular (MARKS, 2012; LIDBURY; COOK; STEINER, 2016). Foi encontrado apenas um estudo que avaliou a quantidade de proteína dietética para cães com hepatopatias, no qual foi induzido o DPS nos animais e percebeu-se que a menor ingestão proteica estava associada a diminuição da concentração sérica de proteínas totais, ureia e albumina, sem informações clínicas sobre os animais (LAFLAMME; ALLEN; HUBER, 1993). O controle da quantidade de proteína ingerida, associado a modulação da microbiota intestinal, está relacionado a menor disponibilização de compostos proteicos que podem ser biotransformados em substâncias tóxicas pelos microrganismos. Assim, o uso de fontes proteicas como proteína hidrolisada de soja é recomendada nos

quadros de hepatopatias (PROOT et al., 2009; LIDBURY; COOK; STEINER, 2016) devido à alta digestibilidade (ZHAO et al., 1997; VERLINDEN et al., 2006), ao perfil de aminoácidos e ao fato de ser fonte proteica de origem vegetal que, assim como os derivados lácteos, é recomendada para cães com DPS (CONDON, 1971; PROOT et al., 2009).

Considerando que o DPS muitas vezes é congênito, com manifestações em cães em crescimento; que o fígado é dependente de proteína para suas funções primordiais e que as doenças hepáticas crônicas podem culminar em perda de massa muscular, são de suma importância investigações que possibilitem o emprego de alimentos com maior teor proteico para animais acometidos por DPS e possivelmente para os casos de cirrose.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da maior ingestão proteica por cães com DPS sobre variáveis de rotina clínica de exame físico e laboratoriais.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido de acordo com aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais e consentimento dos tutores. Os critérios para inclusão no projeto foram: cães acometidos por DPS, machos ou fêmeas, com no mínimo 8 meses de idade, sem outras afecções concomitantes, e de pequeno porte (máximo 10 kg quando adultos). O diagnóstico de DPS foi realizado por meio da determinação das concentrações de ácidos biliares séricos, associados a observação do vaso anômalo no exame ultrassonográfico e/ou tomografia computadorizada (RULAND; FISCHER; HARTMANN, 2010; DEVRIENDT et al., 2020; VALLARINO et al., 2020).

Inicialmente foi realizada avaliação dos pacientes: exame físico, pesagem, determinação do escore de condição corporal (ECC) (LAFLAMME, 1997), escore de massa muscular (EMM) (BALDWIN et al., 2010) e colheita de sangue para realização de análises laboratoriais: hemograma, concentração sérica de creatinina, ureia, proteínas totais, albumina, colesterol, triglicérides, avaliação da atividade sérica das enzimas alaninoaminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA).

Os animais inclusos foram, por sorteio, divididos em dois grupos: Alimento A) coadjuvante para hepatopatias (3,6g de proteína bruta; 3,6g de extrato etéreo, e 0,9g de fibra bruta/100 kcal), a base de proteína hidrolisada de soja; ou Alimento B) também a base de proteína hidrolisada de soja em maior inclusão (5,6g; 3,6g e 0,5g). A quantidade de alimento foi calculada pela estimativa da necessidade

energética de manutenção ($NEM = 130 \times \text{peso corporal}^{0,75}$) (NRC, 2006). Os tutores foram instruídos a alimentarem o paciente três vezes ao dia. No caso do animal apresentar ganho ou perda de peso a cada 20 dias maior que 5% do seu peso inicial, o alimento era, respectivamente, diminuído ou aumentado em 10%. Ao longo do estudo, o único medicamento permitido fora a lactulose sob mesma dose durante todo período.

Após oito semanas em cada grupo, foram repetidos os exames laboratoriais e foi empregado o escore de encefalopatia hepática (EEH) (PROOT et al., 2009), no qual foi atribuído 0) se os cães não apresentassem nenhuma manifestação no período; 1) discreta diminuição da mobilidade, apatia ou ambos; 2) apatia grave, leve ataxia ou ambos; 3) hipersalivação, ataxia grave, perda da visão, andar em círculo, pressionar a cabeça sobre apoios; 4) convulsão, estupor ou coma.

As variáveis evolução do peso dos animais (diferença entre o peso no final e no início do estudo); ECC; EMM; EEH; contagem de hemácias; hematócrito; concentração de hemoglobina; volume corpuscular médio (VCM); concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM) (obtidos no hemograma); bem como a concentração sérica de proteínas totais, albumina, ureia, e a atividade sérica das enzimas ALT e FA, foram comparadas entre os grupos, no final do período experimental, por meio de testes estatísticos. Os dados foram analisados no software R Core Team (2021). O valor de α estabelecido para considerar o resultado significativo foi de 0,05 (valor de $p < 0,05$). Após verificada a aderência à normalidade pelo teste de Shapiro Wilk, realizou-se o teste-t de Welch às variáveis de distribuição normal ou de Wilcoxon às não-normais e às qualitativas ordinais.

RESULTADOS

Sete animais compuseram cada grupo experimental. Grupo A: três yorkshires terriers, um pug, um sem raça definida, um shih tzu e um spitz alemão; quatro machos e três fêmeas. Grupo B: três yorkshires terriers, dois pugs, um lhasa apso e um sem raça definida, quatro fêmeas e três machos. Todos os animais eram não castrados. Não houve diferença de idade entre os grupos (32,1 x 28,7 meses; $p=0,75$).

No momento da admissão, as queixas mais relatadas envolviam a possibilidade de EH, desde alterações mais leves como apatia, fraqueza e comportamento anormal a alterações mais graves como andar compulsivo, andar em círculos, pressionar a cabeça sobre apoios e crises convulsivas. Pela comparação entre a média do EEH inicial do grupo A ($2,43 \pm 1,72$) e B ($2,00 \pm 1,73$), observou-se que não houve diferença ($p=0,64$) neste escore entre os grupos no início do estudo. Ao final, todos os tutores relataram melhora do quadro clínico dos animais, marcada pela redução do EEH médio no grupo A para $0,43 \pm 0,79$ ($p=0,03$) e no grupo B para também $0,43 \pm 0,79$ ($p=0,07$).

Na comparação entre os grupos não houve diferença ($p>0,05$) em relação às variáveis avaliadas, exceto pela maior concentração sérica de PT no grupo B ($5,98 \pm 0,52$) em relação ao grupo A ($5,21 \pm 0,65$; $p=0,03$), após o período experimental.

Tabela 1 – Comparação das médias (desvio padrão) das variáveis entre o grupo A (ingestão proteica de 3,6g de proteína/100 kcal) e B (5,6g/100 kcal) de cães com desvio portossistêmico.

Variáveis	Referência	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Evolução do peso (kg)	-	$0,69 \pm 0,97$	$0,49 \pm 0,91$	0,70*
ECC	4-5/9	$5,0 \pm 1,15$	$4,4 \pm 0,98$	0,42 [‡]
EMM	3/3	$2,86 \pm 0,38$	$2,86 \pm 0,38$	1,00 [‡]
EHH	0	$0,43 \pm 0,79$	$0,43 \pm 0,79$	1,00 [‡]
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5,0 – 8,0	6,64 (1,16)	6,89 (1,02)	0,68*
Hemoglobina (g/dL)	12,0 – 18,0	13,49 (2,14)	14,44 (2,2)	0,42*
Hematócrito (%)	37 – 57	39,43 (6,32)	42,34 (5,69)	0,38*
VCM (fL)	60 – 77	59,14 (3,34)	61,86 (2,27)	0,10*
HCM (pg)	22 – 27	20,71 (2,36)	21,2 (2,45)	0,29*
CHCM (%)	31 – 36	34,86 (3,39)	33,7 (3,27)	0,53*
Proteína total (g/dL)	5,3 – 7,6	5,21 (0,65)	5,98 (0,52)	0,03*
Albumina (g/dL)	2,3 – 3,8	2,79 (0,52)	3,12 (0,34)	0,19*
ALT (U/L)	10 – 88	50,04 (30,72)	48,8 (25,25)	0,80 [‡]
FA (U/L)	20 – 150	78,23 (27,25)	87,23 (52,02)	0,69*
Ureia (mg/dL)	20 – 40	12,89 (5,04)	17,86 (6,26)	0,12*
Creatinina (mg/dL)	0,7 – 1,4	0,58 (0,10)	0,6 (0,12)	0,81*
Triglicérides (mg/dL)	40 – 169	56,7 (21,19)	63,2 (20,22)	0,62*
Colesterol (mg/dL)	125 – 270	108,64 (39,23)	121,01 (36,14)	0,55*

ECC = escore de condição corporal. EMM = Escore de massa muscular. EEH = escore de encefalopatia hepática. VCM = volume corpuscular médio. HCM = hemoglobina corpuscular média. CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média. ALT = alaninoaminotransferase. FA = fosfatase alcalina. *Valor de p obtido pelo teste-t de Welch de duas amostras. [‡]Valor de p obtido pelo teste de Wilcoxon.

DISCUSSÃO

No mercado brasileiro, os alimentos coadjuvantes indicados para cães hepatopatas contem em torno de 15,7% de proteína bruta (matéria seca), o que supre as recomendações do NRC (2006) para cães adultos, mas não atende para

filhotes e as da FEDIAF (2020) para manutenção e crescimento. Apesar da proteína ser em menor quantidade, quando comparado a alimentos para cães adultos saudáveis, espera-se que seja de maior digestibilidade, para que menos proteína seja fermentada no cólon e reduza a formação de compostos tóxicos (CHEN et al., 2011; DAY, 2013; CONTRERAS et al., 2019; LICEAGA e HALL, 2019). No presente estudo foi avaliado se o fornecimento de maior quantidade de proteína para cães com DPS poderia piorar o prognóstico dos pacientes, principalmente quanto a ocorrência de manifestações relacionadas a EH e se isso modificaria alguma variável de fácil mensuração na rotina clínica.

A elevação na atividade sérica das enzimas ALT e FA está associada a lesão nos hepatócitos ou colangiócitos, respectivamente (SUCHODOLSKI, 2013). No presente estudo, ambas se mantiveram no intervalo de referência nos dois grupos e sem diferença entre eles. Isso mostra que a doença e a maior ingestão de proteína não causou danos nas células, apesar do fígado estar diminuído nos cães com DPS (KAMIKAWA; BOMBONATO, 2012), ou ser pequeno a ponto de menor número de hepatócitos lesionados não modificarem esses parâmetros (SUCHODOLSKI, 2013).

Na avaliação dos hemogramas, as variáveis se mantiveram no intervalo de referência. Em estudos anteriores, animais com desvio portossistêmico apresentaram alterações no eritograma, inclusive índices hemantimétricos (LAFLAMME et al., 1994). Além do ferro, que foi suprido pelas duas dietas, a produção de hemácias e hematócrito também pode ter relação com a diminuição das proteínas plasmáticas produzidas pelo fígado que está recebendo menor fluxo sanguíneo (WHIPPLE; ROBSCHUIT-ROBBINS; HAWKINS, 1945).

A hipoproteïnemia e a hipoalbuminemia são achados comuns em cães com DPS (NILES; WILLIAMS; CRIPPS, 2001; KRAUN et al., 2014). Laflamme et al. (1993) observaram que reduzir a ingestão proteica dos cães com DPS pode reduzir a concentração sérica de PT, albumina e ureia. Achado similar ao presente estudo, no qual houve menor concentração de PT nos cães que ingeriram menos proteína. Individualmente, pode-se observar que após o período experimental 42,8% (n=3/7) dos cães do grupo A estavam com hipoproteïnemia, enquanto nenhum no grupo B. A hipoproteïnemia está relacionada a piora do prognóstico e possibilidade de edema nos animais com hepatopatias (PAPAZOGLU; MONNET; SEIM III, 2002).

A baixa concentração de ureia também é fator de pior prognóstico (PAPAZOGLU; MONNET; SEIM III, 2002). Sabe-se que a sua síntese a partir da

amônia pode estar reduzida em até 70% nos pacientes com diminuição da capacidade metabólica hepática (ROSKAMS et al., 2007), o que pode explicar a baixa concentração sérica de ureia comumente encontrada nos cães com DPS (PAPAZOGLU; MONNET; SEIM III, 2002), assim como no estudo em questão em que os valores médios estavam abaixo do intervalo de referência para ambos os grupos. O mesmo que ocorreu com a creatinina, que esteve abaixo do valor de referência para os dois grupos, sem diferença entre eles.

A incapacidade de síntese de colesterol pode ser causada pelo próprio fígado ou pela deficiência de proteínas plasmáticas transportadoras de colesterol que são formadas pelos enterócitos e hepatócitos, as lipoproteínas (PRATSCHKE, 2010). Dessa maneira, a hipocolesterolemia se torna um achado comum em cães diagnosticados com DPS (PRATSCHKE, 2010). Essa alteração foi encontrada nos dois grupos experimentais, mas sem hipotrigliceridemia.

Dietas com maior conteúdo proteico para cães com DPS são interessantes, visto que esta doença tem importante caráter congênito e os filhotes, para adequado desenvolvimento, necessitam de mais proteína dietética do que a presente nos alimentos coadjuvantes para hepatopatias (NRC, 2006), assim como para a regeneração hepática (BRUNETTO et al., 2007). No presente estudo, um animal no grupo A e quatro no grupo B possuíam menos de um ano de idade, sendo considerados ainda filhotes. Entretanto, por serem todos de pequeno porte e com mais de 8 meses, não é esperado que ainda necessitem de maior ingestão proteica como cães filhotes mais jovens ou de maior porte (HAWTHORNE et al., 2004).

CONCLUSÃO

Aos cães de pequeno porte com DPS, o aumento na ingestão proteica para 5,6g/100kcal, oriunda de ingrediente de alta digestibilidade pode ser uma recomendação segura, pois resultou em estabilização clínica dos pacientes. Além disso, a influência da maior ingestão proteica na concentração sérica de PT sugere que esta recomendação provê melhor suporte nutricional a estes animais.

Novos estudos que avaliem o efeito do aumento da ingestão proteica na composição corporal (massa magra), proteômica, prognóstico pós cirúrgico e sobrevida são necessários para melhor embasar as recomendações dietéticas dos cães com hepatopatias, especificamente no desvio portossistêmico.

REFERÊNCIAS

- BALDWIN, K. et al. AAHA Nutritional Assessment Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 4, p. 285–296, 2010. Disponível em: <<http://jaaha.org/doi/abs/10.5326/0460285>>.
- BRUNETTO, M. A. et al. Manejo nutricional nas doenças hepáticas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, n. 2, p. 233–235, 2007. Disponível em: <www.ufrgs.br/favet/revista>.
- CONDON, R. E. Effect of dietary protein on symptoms and survival in dogs with an Eck fistula. **American journal of surgery**, v. 121, n. 2, p. 107–114, fev. 1971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5540662>>. Acesso em: 24 fev. 2017.
- DEVRIENDT, N. et al. Liver function tests in dogs with congenital portosystemic shunts and their potential to determine persistent shunting after surgical attenuation. **Veterinary Journal**, v. 261, 2020.
- FEDIAF. **Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs**. Brussels: Fédération Européenne de l'Industrie des Aliments pour Animaux Familiars, 2020.
- GOW, A. G. et al. Dogs with congenital porto-systemic shunting (cPSS) and hepatic encephalopathy have higher serum concentrations of C-reactive protein than asymptomatic dogs with cPSS. **Metabolic Brain Disease**, v. 27, n. 2, p. 227–229, 23 jun. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11011-012-9278-x>>. Acesso em: 4 mar. 2017.
- GREENHALGH, S. N. et al. Comparison of Survival after Surgical or Medical Treatment in Dogs with a Congenital Portosystemic Shunt. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 11, p. 1215–1220, 1 jun. 2010. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.236.11.1215>>. Acesso em: 28 maio. 2015.
- GREENHALGH, S. N. et al. Long-term survival and quality of life in dogs with clinical signs associated with a congenital portosystemic shunt after surgical or medical treatment. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 5, p. 527–533, 2014.
- HAWTHORNE, A. J. et al. Body-weight changes during growth in puppies of different breeds. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8 SUPPL., 2004.
- KAMIKAWA, L.; BOMBONATO, P. P. Avaliação morfométrica e hemodinâmica comparativa dos vasos envolvidos no shunt portossistêmico congênito em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 941–946, 2012.
- KRAUN, M. B. et al. Analysis of the relationship of extrahepatic portosystemic shunt morphology with clinical variables in dogs: 53 cases (2009-2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 5, p. 540–549, 2014.
- LAFLAMME, D. P. et al. Microcytosis and Iron Status in Dogs With Surgically Induced Portosystemic Shunts. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 3, p. 212–216, maio 1994. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03218.x>>. Acesso em: 3 mar. 2017.
- LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for

- dogs. **Canine Practice**, v. 22, n. 4, p. 10–15, 1997.
- LAFHAMME, D. P.; ALLEN, S. W.; HUBER, T. L. Apparent dietary protein requirement of dogs with portosystemic shunt. **American journal of veterinary research**, v. 54, n. 5, p. 719–23, maio 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8317763>>. Acesso em: 3 mar. 2017.
- LEMBERG, A.; FERNÁNDEZ, M. A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. **Annals of hepatology**, v. 8, n. 2, p. 95–102, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502650>>.
- LIDBURY, J. A.; COOK, A. K.; STEINER, J. M. Hepatic encephalopathy in dogs and cats. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 26, n. 4, p. 471–487, 2016.
- MADDISON, J. Hepatoencephalopathy. In: WASHBAU, R. J.; DAY, M. J. (Ed.). **Canine and Feline Gastroenterology**. 1. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. p. 135–139.
- MARKS, S. L. Nutritional Management of Hepatobiliary Diseases. In: FASCETTI, S. J.; DELANEY, A. J. (Ed.). **Applied Veterinary Clinical Nutrition**. 1. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012. p. 235–250.
- MEYER, H. P. et al. Hepatobiliary disease. In: HAND, M. S. et al. (Ed.). **Small Animal Clinical Nutrition**. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 1155–1192.
- NILES, J. D.; WILLIAMS, J. M.; CRIPPS, P. J. Hemostatic profiles in 39 dogs with congenital portosystemic shunts. **Veterinary Surgery**, v. 30, n. 1, p. 97–104, 2001.
- NRC. **Nutrient Requirements of Dogs and Cats**. 1. ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 2006.
- PAPAZOGLU, L. G.; MONNET, E.; SEIM III, H. B. Survival and prognostic indicators for dogs with intrahepatic portosystemic shunts: 32 cases (1990-2000). **Vet Surg**, v. 31, n. 6, p. 561–570, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12415525>>.
- PRAKASH, R.; MULLEN, K. D. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 9, p. 515–525, 2010.
- PROOT, S. et al. Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 23, n. 4, p. 794–800, jul. 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1939-1676.2009.0327.x>>. Acesso em: 1 mar. 2017.
- RULAND, K.; FISCHER, A.; HARTMANN, K. Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 1, p. 57–64, 2010.
- SHAWCROSS, D.; JALAN, R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, v. 62, n. 19–20, p. 2295–304, 15 out. 2005. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00018-005-5089-0>>. Acesso em: 4 mar. 2017.
- SUCHODOLSKI, J. S. Laboratory Approach. In: WASHBAU, R. J.; DAY, M. J. (Ed.). **Canine and Feline Gastroenterology**. 1. ed. St. Louis: Elsevier Saunders,

2013. p. 177–204.

VALLARINO, N. et al. Diagnostic value of blood variables following attenuation of congenital extrahepatic portosystemic shunt in dogs. **Veterinary Record**, v. 187, n. 7, p. 48, 2020.

VERLINDEN, A. et al. The effects of inulin supplementation of diets with or without hydrolysed protein sources on digestibility, faecal characteristics, haematology and immunoglobulins in dogs. **British Journal of Nutrition**, v. 96, n. 05, p. 936–944, 2006. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/S0007114506003151>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

WHIPPLE, G. H.; ROBSCHUIT-ROBBINS, I. I.; HAWKINS, W. B. Eck fistula liver subnormal in producing hemoglobin and plasma proteins on diets rich in liver and iron. **Journal of Experimental Medicine**, v. 81, n. 2, p. 171–191, 1945.

ZHAO, X. T. et al. Intestinal transit and absorption of soy protein in dogs depend on load and degree of protein hydrolysis. **The Journal of nutrition**, v. 127, n. 12, p. 2350–6, dez. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9405585>>. Acesso em: 6 mar. 2017.