

HIPOFOSFATEMIA*

Introdução

O fósforo (P) desempenha um grande papel no desenvolvimento dos animais em crescimento assim como na manutenção de animais adultos, pois atua diretamente no metabolismo energético, principalmente na geração de moléculas de fosfolipídeos, fosfoproteínas e no crescimento e fortalecimento de ossos e tecidos moles. O conteúdo de fósforo na composição total dos organismos animais é de 0,9 a 1,1%, quase metade do conteúdo de Ca. Aproximadamente 85% do P do organismo está no esqueleto na forma de fosfato inorgânico. Sua forma também pode ser representada por vários compostos fosforados orgânicos ou minerais, desigualmente repartidos nos tecidos e desempenhando funções diferentes, dentre estes compostos os ortofosfatos de Ca, Mg, Na e K possuem papel de maior destaque.

O fósforo possui a função de tamponar sistemas ácidos ou alcalinos, auxiliando a manutenção do pH, no armazenamento temporário de energia provinda do metabolismo de macronutrientes, na forma de ATP, além de ser responsável pela ativação, por meio da fosforilação, de diversas cascatas enzimáticas. Também atua como componente estrutural e ativador de coenzimas (NAD, NADP), essenciais no metabolismo, além de ser necessário para o metabolismo e crescimento das bactérias ruminais, especialmente as celulolíticas que têm maior exigência deste mineral.

A deficiência de P é quase sempre primária nas condições naturais, mas pode ser exacerbada quando ocorre deficiência de vitamina D ou por excesso de cálcio na dieta, o fósforo é essencial para a mineralização adequada dos ossos e dentes, assim como também para o metabolismo de glicídeos e da creatina.

Fósforo na nutrição animal

O fósforo é o terceiro nutriente mais caro em rações de não-ruminantes, ficando atrás somente da energia e da proteína, particularmente dos aminoácidos sulfurados e da lisina. A qualidade nutricional de um alimento é baseada na sua composição de nutrientes, na disponibilidade biológica destes e na presença de substâncias tóxicas e/ou fatores antinutricionais. Algumas das principais fontes de fósforo usadas na nutrição animal estão

*Seminário apresentado pelo aluno FÁBIO RITTER MARX na disciplina TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2012. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

apresentadas na Tabela 1. A biodisponibilidade do fósforo varia de acordo com a fonte e a quantidade que é oferecido na ração.

Tabela 1. Composição química e biodisponibilidade de várias fontes de fósforo.

Nome	Composição química (%)					Disponibilidade (%)
	Fósforo	Flúor	P:F	Cálcio	Ca:P	
Fosfato bicálcico	18,5	0,14	132	21,0	1,1	95 - 100
Fosfato bicálcico	18,5	0,18	102**	25,0*	1,3	
Fosfato de rocha	8,8	1,44	6,1	20,2	2,3	---
Fosfato de rocha	14,3	---	---	31,5	2,2	85 – 95
Fosfato de rocha	13,0	3,70	3,5	35,0	2,7	---
Superfosfato	8,7	---	---	16,4	1,9	---
Superfosfato triplo	20,7	1,87	11,1	15,7	0,8	---
Fosfato diamônico	20,0	2,00	10,0	---	---	---
Fosfato monoamônio	24,0	0,20*	120	---	---	120
Farinha de ossos autoclavada	9,9	---	---	25,21	2,5	82 – 100
Farinha de ossos calcinados	17,0	---	---	34,55	2,0	90 – 100

* Valores de garantia como conteúdo máximo

** Em relação a valores extremos

Adaptado de Andriguetto et al. (2002) e Bertechini (2006)

Os sinais associados à deficiência de fósforo em aves são a perda de apetite, fragilidade óssea e morte dentro de um período de 10 a 12 dias, no caso de uma deficiência severa. Em casos de deficiência mais branda causa raquitismo nos animais jovens e osteomalácia nos animais adultos. Também pode ocasionar crescimento retardado, baixa na fertilidade, deformação na casca dos ovos e a formação de nódulos na junção costela-vértebra destes animais.

A deficiência de fósforo pode ser confundida com outros estados deficitários devido aos sinais clínicos e também dificuldade na detecção de deficiências marginais, o fator determinante para a caracterização da deficiência é a resposta favorável frente à suplementação de fósforo. Um sinal avançado de falta de fósforo é a depravação no apetite, que pode levar o animal a ingerir material estranho e também risco de intoxicação por *Clostridium botulinum* (botulismo) devido ingestão de ossos de carcaças contaminadas.

De acordo com o NRC (1994), 30% a 40% do fósforo de origem vegetal é considerado disponível para não-ruminantes, correspondendo à porção representada pelo fósforo não fítico. O ácido fítico, também conhecido como mio-inositol hexafosfato ($C_6H_{18}O_{24}P_6$) é parte natural da composição das sementes, tendo importantes funções fisiológica para o armazenamento de fósforo e cátions (Ca, Mg, Mn, Cu, etc.) e para a formação de paredes celulares após a

germinação das sementes. Esta é a forma que o fósforo presente nos grãos é armazenada, sendo pouco aproveitado por não-ruminantes já que estes não produzem a enzima fitase, enzima necessária para a quebra desta união (fitina). Devido à existência do fitato nos alimentos de origem vegetal, torna-se necessária a suplementação de fósforo através de uma fonte inorgânica. Parte do fósforo é absorvido e outra parte é excretada nas fezes, ocasionando problemas ambientais e onerando os custos de produção.

A utilização de enzimas exógenas, como as fitases, na alimentação animal, constitui um meio que favorece o aproveitamento energético e nutricional dos alimentos, além de melhorar a disponibilidade aparente do cálcio e do fósforo. Pesquisas realizadas por Borman et al. (2001) e Vieira et al. (2001) com poedeiras de segundo ciclo, demonstraram a eficácia da enzima fitase, sendo que o uso de 300 FTU de fitase, foi suficiente para se economizar 0,1% de P disponível na dieta, correspondendo a uma economia de aproximadamente 5,5 kg/ton de fosfato bicálcico (18% de P).

Em trabalhos realizados por Nortey et al. (2007) e Hill et al. (2009) avaliando a enzima fitase em dietas com níveis nutricionais abaixo do recomendado para suínos, os animais apresentaram melhor digestibilidade do cálcio, fósforo e magnésio quando a enzima foi adicionada à ração. Resultados semelhantes foram encontrados por Trujilo & Lendemann (2010) que observaram melhora na digestibilidade do cálcio, fósforo e gordura, quando forneceram dietas com a inclusão de 30% de farelo de arroz + enzima fitase para suínos em crescimento.

Pesquisas desenvolvidas por Van Doorn et al. (2006) demonstraram que o fósforo fítico presente nos alimentos é parcialmente disponível para os equinos, também apresentam que a suplementação da enzima fitase na dieta exerce maior influência na digestibilidade aparente do cálcio do que na digestibilidade do fósforo. Assim a suplementação de fitase em dietas ricas em fitato é benéfica para cavalos.

Absorção do fósforo

Muitos fatores influenciam a absorção, utilização e metabolismo de cálcio e fósforo, incluindo os níveis adequados de ambos minerais. A proporção de Ca:P de 1:1 a 2:1 é normalmente recomendada. Kienzle et al. (1998) observaram influência da relação Ca:P e da quantidade fósforo em dietas para gatos na digestibilidade aparente do fósforo.

A absorção de cálcio e fósforo se dá através de quase todo trato intestinal, sendo para maioria das espécies o duodeno e jejuno os principais sítios de absorção. Em trabalho conduzido por Schryver et al. (1971) foi demonstrado que cavalos diferem das ovelhas, suínos e cães quanto aos principais sítios de absorção de fósforo, pois além de também secretarem fósforo no

trato superior e absorverem fósforo na metade final do intestino delgado ainda possuem grande absorção de fósforo no intestino grosso, principalmente cólon dorsal e cólon menor.

O fosfato (PO_4^{2-}) está presente em todos os grupos de alimentos e a absorção de fosfato está diretamente relacionada com a sua ingestão dietética (Figura 1). A absorção é dependente tanto do transporte passivo feito pela concentração de fosfato no lúmen, que é próxima do máximo no estado pós-absortivo, quanto pelo transporte ativo, estimulado pelo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (metabólito ativo da vitamina D. Estudos recentes realizado por Crenshaw et al. (2011) demonstraram a importância fisiológica do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) na regulação da homeostase do fosfato.

O FGF23 é um hormônio descoberto recentemente, que é secretado pelos osteócitos e exerce grande influência na regulação do metabolismo do fosfato. A carga de fosfato faz com que ocorra um aumento sérico da concentração do FGF23 que estimula a excreção renal de fosfato e inibe a formação do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ através da supressão da atividade renal da enzima 1α -hidroxilase.

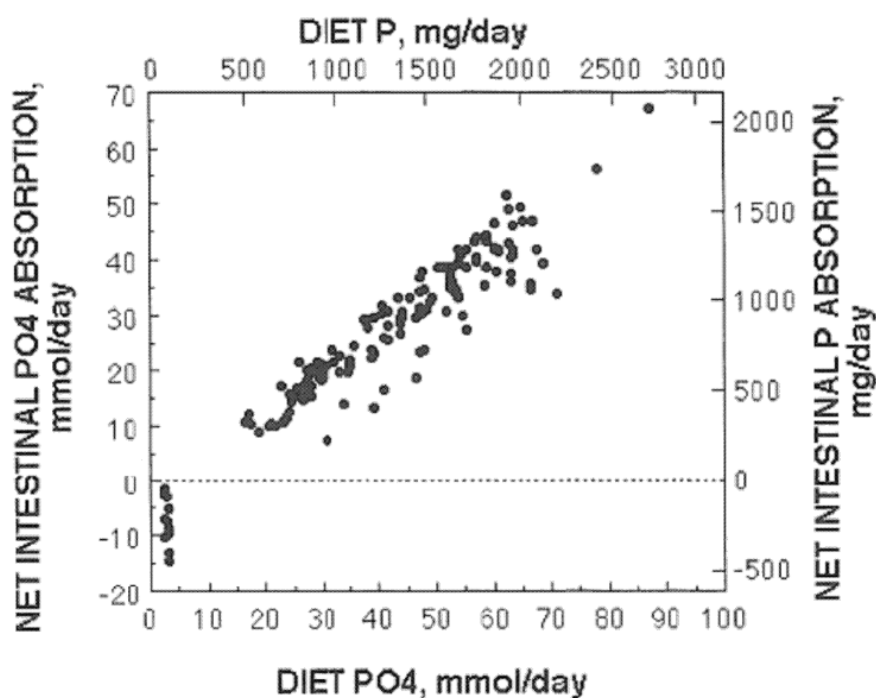


Figura 1. Absorção líquida intestinal de fosfato (PO_4) em relação ao fósforo (P) da dieta. Fósforo líquido intestinal (mmol/dia) = $-5,4 + 0,77 \times \text{fósforo da dieta (mmol}/\text{dia})$; $r = 0,95$. Adaptado de Favus et al. (2006).

A absorção de fósforo é proporcional a sua ingestão, desde que se encontre dentro dos níveis normais. Quando o fornecimento via dieta é reduzido, a eficiência absorptiva aumenta, quando o

fornecimento é elevado à absorção diminui. A excreção e reabsorção por via renal do fósforo é mediada principalmente pelo paratormônio (PTH), que atua diminuindo a reabsorção do fosfato no túbulo renal proximal através da supressão do cotransportador Npt2. Em humanos, cerca de 90% do fósforo filtrado é reabsorvido pelos túbulos e aproximadamente 12% é excretado na urina em condições normais, sendo o túbulo proximal o principal sítio de reabsorção de fósforo. Cerca de 60–70% do total de fósforo reabsorvido ocorre no túbulo proximal e de 10–20% ocorre nos segmentos mais distais dos néfrons.

Em condições de restrição de fósforo dietético uma diminuição na concentração sérica de fósforo faz com que ocorra uma depressão na expressão e liberação do FGF23 dos ossos (Figura 2). A diminuição nas concentrações de FGF23 permite um aumento na expressão e regulação das proteínas transportadoras de fósforo (NaPi2a e NaPi2c) aumentando a reabsorção de fósforo, diminuindo a excreção urinária de fósforo. A supressão da concentração do FGF23 também ocasiona um aumento na atividade da enzima 25(OH)D₃-1 α -hidroxilase e faz com que ocorra a liberação da forma ativa da vitamina D (1,25(OH)₂D₃). A 1,25(OH)₂D₃ atua diretamente no intestino delgado estimulando a absorção de cálcio e fósforo e também nos ossos estimulando a desmineralização destes minerais, a fim de manter a concentração de fósforo normal. A insulina também atua estimulando a reabsorção renal e os glicocorticoides e o glucagon atuam na diminuição da reabsorção renal do fosfato.

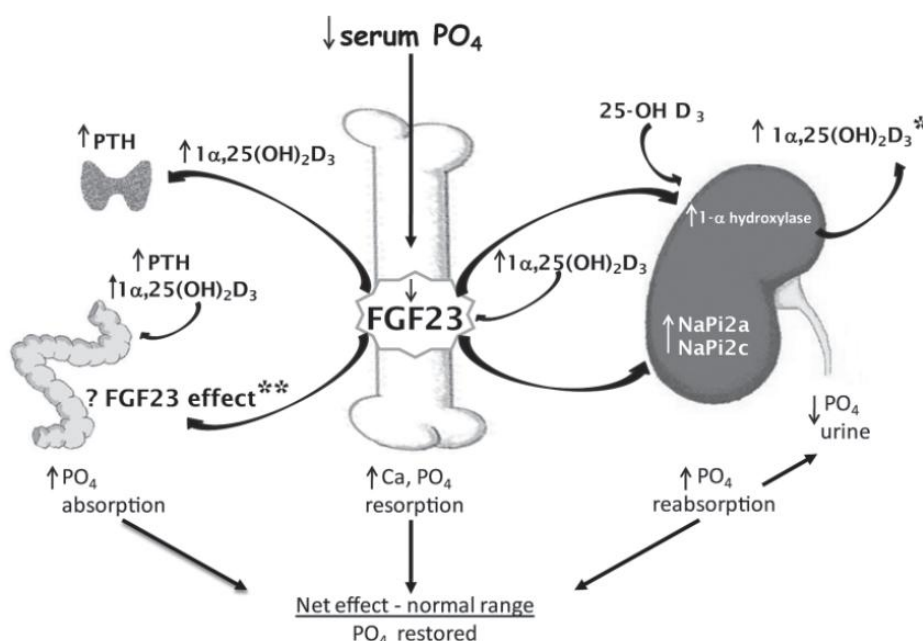


Figura 2. Papel do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), P e vitamina D no eixo de regulação da homeostase do P. Adaptado de Crenshaw et al. (2011)

Fósforo no metabolismo energético

O fosfato é o ânion intracelular mais abundante que pode rapidamente passar entre o fluido intracelular e extracelular através de inúmeros mecanismos. O fósforo é parte integral do maquinário celular, é componente vital de sistemas enzimáticos como o ATP, 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e a creatina fosfoquinase (CPK).

O ATP e o ADP são reagentes obrigatórios em quase todas as reações enzimáticas de transferência de grupos fosfato. O ADP serve com o intermediário receptor do grupo fosfato que provém dos compostos fosfatados de alta energia e o ATP como doador do grupo fosfato para compostos de baixa energia.

O ATP não é um armazenador de energia, mas sim um transmissor de energia entre compostos. A fosfocreatina, composto formado no tecido muscular a partir da creatina é um armazenador de energia quando a concentração de ATP no músculo está elevada. Quando a concentração de ATP diminui (contração muscular) a reação é contrária a fim de regenerar o ATP necessário. A fosfocreatina tem um papel importante nos tecidos que possuem uma demanda muito alta de energia flutuante, como o músculo e o cérebro. Essa substância é sintetizada no fígado e é transportada para as células musculares para armazenamento.

Devido às várias funções bioquímicas desempenhadas pelo fósforo, sua deficiência pode resultar em uma disfunção de vários órgãos. A deficiência de ATP, por exemplo, pode levar a disfunção celular e até a morte. Como consequência a 2,3-DPG, aumenta a liberação de oxigênio das hemoglobinas para os tecidos periféricos, assim a deficiência de fósforo pode levar a uma redução na liberação de oxigênio para tecidos vitais.

Hipofosfatemia na Síndrome de Realimentação

A síndrome de realimentação pode ser definida como o conjunto de distúrbios metabólicos e fisiológicos associados com a reposição calórica do paciente que passou por jejum prolongado. A forma mais comum desta doença é caracterizada pelo desenvolvimento de uma hipofosfatemia crônica após a introdução da alimentação enteral ou parenteral. Acredita-se que a síndrome é uma consequência da incapacidade do organismo se adaptar rapidamente a partir da mudança de um estado de catabolismo crônico para um estado anabólico. Em resposta ao anabolismo e intensificado pela liberação de insulina, a captação celular de fosfato ocorre levando à hipofosfatemia.

No jejum prolongado, o corpo mantém as concentrações extracelulares de muitos eletrólitos à custa das concentrações intracelulares. Esta mudança pode resultar em retenção de eletrólitos

para dentro das células quando a glicose e consequentemente a insulina são reintroduzidas para o paciente na realimentação. Este pico de retenção interna pode resultar em uma queda aguda nas concentrações dos eletrólitos vitais séricos, sendo potencialmente fatais para os animais.

Durante o jejum prolongado as concentrações de insulina diminuem enquanto que as concentrações de glucagon aumentam. Isto resulta em uma rápida conversão das reservas de glicogênio em glicose, assim como a partir da gliconeogênese. O tecido adiposo libera grandes quantidades de ácidos graxos e glicerol, já o tecido muscular libera aminoácidos. Os corpos cetônicos e os ácidos graxos livres substituem a glicose como a principal fonte de energia nestas circunstâncias. De forma geral, ocorre catabolismo do tecido adiposo e muscular resultando em perda de massa muscular magra.

Os valores de referência dos níveis de fósforo sanguíneo para algumas das espécies domésticas estão especificados na Tabela 2. A depleção de fósforo leva a redução na concentração de ATP nos eritrócitos, alteração na membrana lipídica dos eritrócitos e consequentemente anemia hemolítica. A formação de corpúsculos de Heinz contribui para a anemia e ocorre devido à fosforilação da glicose na via das pentoses monofosfato. A precipitação de corpos de Heinz é decorrente de processos oxidativos induzidos ou espontâneos que afetam a molécula de hemoglobina oxigenada (oxi-Hb). A oxidação da oxi-Hb transforma-a em metahemoglobina que se degrada em subcomposto, os hemicromos (sulfa-hemoglobina), culminando com a desagregação das globinas alfa e beta, que se precipitam e deformam o eritrócito.

Algumas manifestações adicionais a hipofosfatemia são a maior suscetibilidade a infecções, oxigenação inadequada de alguns tecidos, rabdomiólise, contração comprometida do diafragma, diminuição na contração dos sarcômeros e encefalopatia.

Tabela 2. Valores de referência para o fósforo sanguíneo.

	Cão	Gato	Cavalo	Bovino	Ovelha	Cabra	Suíno
Fósforo (mg/dL)	2,6 – 6,2	4,5 – 8,1	3,1 – 5,6	5,6 – 6,5	5,0 – 7,3	6,5	5,3 – 9,6

Adaptado de Kaneko et al. (2008)

A hipofosfatemia é definida como fósforo plasmático menor que 2,5 mg/dL, podendo ser severa se inferior a 1,0 mg/dL em humanos. Ela pode ser causada pelo consumo inadequado de fósforo, diminuição da absorção intestinal (má absorção, ligação de fosfato em antiácidos e deficiência de vitamina D) e excreção urinária excessiva.

Os eletrólitos plasmáticos, em particular Na, K e PO_4 e Mg devem ser monitorados durante a realimentação, assim como a glicose plasmática e os eletrólitos urinários. Antes da realimentação as alterações nos eletrólitos devem ser corrigidas e o volume circulatório deve ser cuidadosamente reestabelecido, assim como as possíveis deficiências de vitaminas e elementos traça.

A deficiência de tiamina (vitamina B_1) também pode ser associada à síndrome de realimentação. Sabe-se que a administração de carboidratos na realimentação pode aumentar a utilização celular de tiamina, uma vez que esta vitamina é cofator de várias atividades enzimáticas. A suplementação de tiamina durante a realimentação pode reduzir os sintomas de deficiência de tiamina após a alimentação.

Os sinais da hipofosfatemia não são específicos e são extremamente dependentes da sua causa, duração e severidade, a maioria dos pacientes com hipofosfatemia são assintomáticos. Em pacientes HIV positivos usando terapia antiretroviral altamente ativa (HAART), é observada de hipofosfatemia moderada a severa em cerca de 4-31% casos, sendo frequentemente observada perda de fosfato renal excessiva.

A reposição calórica deve ser lenta após longos períodos de jejum a fim de evitar a síndrome de realimentação. Em humanos, Crook et al. (2001) colocam que a reposição deve ser inicialmente de aproximadamente 20 kcal/kg/dia ou em média 1.000 kcal/dia. Porém, esta taxa de alimentação pode ser insuficiente para as necessidades dos pacientes, a introdução gradual das calorias, principalmente na primeira semana de realimentação, é necessária até que o paciente encontre-se metabolicamente estável.

O tratamento da hipofosfatemia secundária à síndrome de realimentação não é necessário a menos que a concentração plasmática de fosfato seja menor que 0,30 mmol/L ou que o paciente esteja sintomático. Sais de fosfato podem ser fornecidos via oral, porém a diarreia pode ser um problema, a recomendação para o tratamento é de reposição intravenosa de fosfato com 9 mmol de fosfato de potássio monobásico em solução salina em infusão contínua por 12 horas.

Hemoglobinúria puerperal

Este transtorno ocorre por uma drenagem excessiva de fósforo pela glândula mamária e pode estar ligado à hipocalcemia e hipomagnesemia. Está associado com excesso de fertilização nas pastagens, elevado consumo de forrageiras altamente proteicas (azevém) e alta produção de leite.

Vacas leiteiras de alta produção durante 2-4 semanas pós-parto são acometidas desta doença que se caracteriza por hemólise intravascular, hemoglobinúria, anemia, hipofosfatemia e hipocupremia. Observa-se em vacas que ingeriram plantas crucíferas (couve, brócolis, repolho)

ou grandes quantidades de beterraba, que são pobres em fósforo, cobre, selênio e contém saponinas. As concentrações de fósforo sérico chegam a níveis muito baixos (inferiores a 0,7 mmol/L).

Até 50% das vacas podem apresentar sinais clínicos evidentes da enfermidade e a taxa de mortalidade é variável, podendo alcançar até 50% dos animais afetados pela doença. Em bovinos a hipofosfatemia está associada com uma redução na taxa glicolítica que resulta em uma diminuição na síntese de ATP eritrocitário.

O ATP é necessário para a manutenção da estrutura e plasticidade do eritrócito, quando as concentrações de ATP estão baixas a atividade da bomba Na-K ATPase aumenta a difusão passiva de sódio para o interior do eritrócito levando água e culminando em uma alteração estrutural, transformando-se em esferócitos, aumentando a fragilidade de sua membrana gerando uma hemólise intravascular e consequentemente uma anemia aguda regenerativa.

O animal geralmente entra em decúbito por fraqueza devido à anemia, ficando alerta e se arrastando na conhecida “posição de foca”. A cor do leite pode ficar avermelhada e a produção pode cair abruptamente. A urina fica marrom e os animais ficam inapetentes, desidratados e as fezes ficam escuras, secas e cobertas de muco. De 2-3 dias é observada icterícia em alguns animais, sinais diretamente relacionados à deficiência de fósforo. Outros sinais são a hipertermia (devido à presença de hemoglobina livre no sangue), pulso cardíaco aumentado e dispneia.

O diagnóstico diferencial deve levar em conta outras enfermidades que levam a anemia hemolítica aguda, entre elas intoxicação por chumbo, intoxicação por nitritos, babesiose, leptospirose, hematúria enzoótica e hemoglobinúria bacilar.

O tratamento da hipofosfatemia em decorrência da hemoglobinúria deve ser realizado com a administração de fosfato inorgânico (fosfato ácido de sódio 20%), 300 mL via intravenosa. Um tratamento alternativo é a administração oral de 120 g, duas vezes ao dia, de uma solução de fosfato bicálcico, durante 5 dias. Deve ser fornecida ao animal uma fonte de alta disponibilidade de fósforo (exemplo: glicerofosfato de sódio). É totalmente contraindicado o fornecimento de cálcio, pois a hipercalcemia estimula a saída de potássio do músculo e agrava o quadro de debilidade muscular.

Referências bibliográficas

- ADAMS, L. et al. Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v. 7, p. 266-271, 1993.
- ANDRIGUETTO, J. M. et al. **Nutrição animal**. v. 1. São Paulo: Nobel, 2002. 395 p.
- ARAÚJO, I. M. et al. Correção da hipofosfatemia grave com dialisado enriquecido de fósforo em paciente hemolizado. **Arquivos de Ciências e Saúde** v. 13, n. 4, p. 220- 222, 2006.
- ASSADI, F. Hypophosphatemia an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. **Iranian Journal of Kidney Diseases** v. 4, n. 3, p. 195-201, 2010.
- BECH, A. et al. Fibroblastic growth factor 23 in hypophosphataemic HIV-positive adults on tenofovir. **HIV Medicine** v. 13, p. 558-563, 2012.
- BEDFORD, M. R. Exogenous enzymes in monogastric nutrition - their current value and future benefits. **Animal Feed Science and Technology** v. 86, p. 1-13, 2000.
- BERTECHINI, A. G. **Nutrição de monogástricos**. Lavras: Editora UFLA, 2006. 301 p.
- BOATENG, A. A. et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. **Nutrition** v. 26, p. 156-167, 2010.
- BOLLING, S. D.; DOUGLAS M. W.; WANG, X. The effects of dietary available phosphorus levels and phytase on performance of young and older laying hens. **Poultry Science** v. 79, n. 2, p. 224-230, 2000.
- BORMAN, M.; BERTECHINI, A. G.; FIALHO, E. T. Efeitos da adição de fitase com diferentes níveis de fósforo disponível para poedeiras comerciais. **Ciência e Prática**, v. 25, n. 1, p. 181-187, 2001.
- BOUDA, J.; QUIROZ-ROCHA, G.; GONZÁLEZ, F.H.D. Desequilíbrio de cálcio, fósforo e magnésio. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; BORGES, J.B.; CECIM, M. (Eds.) **Uso de provas de campo e de laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos**. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2000. p. 47-51.
- BRENNER, K.; KUKANICH, K. S.; SMEE, N. M. Refeeding syndrome in a cat with hepatic lipidosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery** v. 13, p. 614-617, 2011.
- CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. Pelotas: Ed. Universitária PREC/UFPEL, 2010. 522 p.
- CRENSHAW, T. D.; RORTVEDT, L. A.; HASSEN, Z. TRIENNIAL GROWTH SYMPOSIUM: A novel pathway for vitamin D-mediated phosphate homeostasis: implications for skeleton growth and mineralization. **Journal of Animal Science** v. 89, p. 1957-1964, 2011.
- CROOK, M. A.; HALLY, V.; PANTELI, J. V. The importance of the refeeding syndrome. **Nutrition** v. 14, p. 90-97, 2001.
- CÚNEO, F.; FARFAN, J. A.; CARRARO, F. Distribuição de fitatos em farelo de arroz estabilizado e trato com enzima exógena. **Ciência e Tecnologia de Alimentos** v. 20, n. 1, p. 94-98, 2000.
- DELANEY, S. J.; FASCETTI, A. J.; ELLIOTT, D. A. Critical care nutrition of dogs. In: PIBOT, P.; BIOURGE, V.; ELLIOTT, D. A. (Eds.) **Encyclopedia of canine clinical nutrition**. Royal Canin, Italy. 2006. p. 426-450.
- FAVUS, M.; BUSHINSKY, D. A.; LEMANN, J. Regulation of calcium, magnesium and phosphate metabolism. **American Society for Bone and Mineral Research**. 2006. p. 76-83.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, 2003. 198 p.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 2ª ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006. 364 p.
- HILL, B. E.; SUTTON, A. L.; RICHERT, B. T. Effects of low-phytic acid corn, low-phytic acid soybean meal, and phytase on nutrient digestibility and excretion in growing pigs. **Journal of Animal Science** 87, p. 1519-1527, 2009.

- JUSTIN, R.; HOHENHAUS, A. Hypophosphatemia associated with enteral alimentation in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v. 9, p. 228-233, 1995.
- KANEKO, J. J. et al. **Veterinary clinical biochemistry of domestic animals**. 6th ed. San Diego: Elsevier, 2008. 904 p.
- KIENZLE, E.; THIELEN, C.; PESSINGER, C. Investigations on phosphorus requirements of adult cats. **Journal of Nutrition** v. 128, p. 2587S-2600S, 1998.
- LEMAN, J. Urinary excretion of calcium, magnesium and phosphorus. In: FAVUS, M. J. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1993. p. 50-54.
- LI, D. et al. Effect of microbial phytase, vitamin D3, and citric acid on growth performance and phosphorus, nitrogen and calcium digestibility in growing swine. **Animal Feed Science and Technology** v. 73, p. 173-186, 1998.
- LOGHMAN-ADHAM, M. Renal and intestinal Pi transport adaptation of low phosphorus diet in uremic rats. **Journal of American Society of Nephrology**, v. 3, n. 12, p. 1930-1937, 1993.
- LÖTSCHER, M. et al. New aspects of adaptation of rat renal Na/Pi cotransporter to alterations in dietary phosphate. **Kidney International**. v. 49, p. 1012-1018, 1996.
- LUDKE, M. C. M. M.; LÓPEZ, J.; NIKOLAIEWSKI, S. Efeito da fitase em dietas com ou sem fósforo inorgânico para suínos em fase de crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia** v. 29, n. 2, p. 485-494, 2000.
- MACWILLIAMS, P. S.; SEARCY, G. P.; BELLAMY, J. E. Bovine postparturient hemoglobinuria: a review of the literature. **Canadian Veterinary Journal** v. 23, p. 309-312, 1982.
- MARINELLA, M. A. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. **Nutrition Reviews** v. 61, n. 9, p. 320-323, 2003.
- MCDOWELL, L. R. **Minerals in animal and human nutrition**. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2003. 644 p.
- MIYAMOTO, K.; ITHO, M. Transcriptional regulation of the npt2 gene by dietary phosphate. **Kidney International**, New York, v. 60, p. 412-415, 2001.
- NELSON, D. L. & COX, M. M. **Lehninger principles of biochemistry**. 4th ed. New York: Freeman and Company, 2005. 1216 p.
- NORO, M.; WITTWER, F. M. Hemoglobinuria posparto en vacas de tres rebaños lecheros de la región del Bío-Bío, Chile. **Revista MVZ Córdoba** v. 16, n. 3, p. 2785-2792, 2011.
- NORTEY, T. N. et al. Effects of individual or combined xylanase and phytase supplementation on energy, amino acid, and phosphorus digestibility and growth performance of grower pigs fed wheat-based diets containing wheat millrun. **Journal of Animal Science** v. 85, p. 1432-1443, 2007.
- NRC (National Research Council). **Nutrient requirements of poultry**. 9th ed. Washington, 1994. 157 p.
- OMOGBENIGNUN, F. O.; NYACHOTI, C. M.; SLOMINSKI, B. A. The effect of supplementing microbial phytase and organic acid to a corn-soybean based diet fed to early-weaned pigs. **Journal of Animal Science** v. 8, p. 1806-1813, 2003.
- RADCLIFFE, J. S. The effects of microbial phytase, citric acid and interaction in a corn-soybean meal-based diet weanling pigs. **Journal of Animal Science** v. 76, p. 1880-1886, 1998.
- RADOSTITS, O. M. et al. **Medicina veterinária: tratado de las enfermedades del ganado, ovino, porcino, caprino y equino**. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002. 1206 p.
- SCHRYVER, H. F. et al. Site of phosphorus absorption from the intestine of the horse. **Journal of Nutrition** v. 102, p. 143-148, 1971.
- SOLOMON, S. M.; KIRBY, D. F. The refeeding syndrome: a review. **Journal of Parenteral & Enteral Nutrition** v. 14, p. 90-97.
- STRICKLER, J. C. et al. Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in the rat. **Journal of Clinical Investigation**. v. 43, n. 8, p. 1596-1607, 1964.

- THOMPSON, J. C.; BADGER, S. B. Outbreak of post-parturient haemoglobinuria in an autumn calving dairy herd. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 47, n. 5, p. 180-183, 1999.
- TRUJILLO, J. H. A.; LINDEMANN, M. D. Phosphorus utilization in growing pigs fed a phosphorus deficient diet supplemented with rice bran product and amended with phytase. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias** v. 23, p. 429-443, 2010.
- VANNATA, J. B.; WHANG, R.; PAPPER, S. Efficacy of intravenous phosphorus therapy in the severely hypophosphatemic patient. **Archives of Internal Medicine** v. 141, n. 7, p. 885-887, 1981.
- VAN DOORN, D. A. et al. The apparent digestibility of phytase phosphorus and the influence of supplemental phytase in horses. **Journal of Animal Science** v. 82, p. 1756-1763, 2004.
- VIEIRA, R. K.; BERTECHINI, A. G. Desempenho e qualidade de ovos de poedeiras comerciais com rações contendo fitase. **Ciência e Prática**, v. 25, n. 6, p. 836-841, 2001.
- WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's veterinary hematology**. 6th ed. Singapore: Blackwell Publishing Ltd, 2010. 1206 p.