

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Escola de Veterinária**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal**

**Flaviani Emília dos Santos**

**BIOMARCADORES METABÓLICOS DE CÃES OBESOS TRATADOS COM  
ALIMENTAÇÃO NATURAL**

**Belo Horizonte**

**2024**

**Flaviani Emília dos Santos**

**BIOMARCADORES METABÓLICOS DE CÃES OBESOS TRATADOS COM  
ALIMENTAÇÃO NATURAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciência Animal

Orientadora: Profa. Eliane Gonçalves de Melo

Co-orientadoras: Profa. Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho e Profa. Fabíola de Oliveira Paes Leme.

**Belo Horizonte**

**2024**

S237b Santos, Flaviani Emília dos, 1983 -  
Biomarcadores metabólicos de cães obesos tratados com alimentação natural/ Flaviani Emília dos Santos. – 2024.  
160f: il.

Orientadora: Eliane Gonçalves de Melo

Tese (Doutorado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.

Inclui Bibliografia

1. Cão - Doenças - Teses - 2. Ciência Animal - Teses - I. Melo, Eliane Gonçalves de - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária - III. Título

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569  
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA  
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

FLAVIANI EMILIA DOS SANTOS

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de DOUTOR em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovado(a) em 26 de março de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Eliane Goncalves de Melo - Orientador(a)

Dr.(a). Luiz Eduardo Duarte de Oliveira

Dr.(a). RUBENS ANTONIO CARNEIRO

Dr.(a). Mauro José Lahm Cardoso

Dr.(a). Alan Gomes Pöpl



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Goncalves de Melo, Professora do Magistério Superior**, em 26/03/2024, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Eduardo Duarte de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2024, às 21:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Álan Gomes Pöpl, Usuário Externo**, em 27/03/2024, às 14:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Mauro José Lahm Cardoso, Usuário Externo**, em 27/03/2024, às 20:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Rubens Antonio Carneiro, Professor do Magistério Superior**, em 01/04/2024, às 08:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3135835** e o código CRC **479E17C6**.

---

Referência: Processo nº 23072.204579/2023-34

SEI nº 3135835

**Dedico este trabalho a meus queridos pais Irene e Alemiro,  
exemplos de amor e bondade, que sempre contribuíram com  
meu crescimento pessoal e profissional**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me guiar e permitir finalizar uma etapa tão importante na minha vida com mais sabedoria e sensação de dever cumprido.

Aos animais, fonte de estudo e inspiração para nossa vida profissional, em especial a todos os participantes dessa pesquisa que me proporcionaram tanto conhecimento e aos seus tutores por toda a dedicação durante o projeto

A meu marido Dilson, companheiro sempre amoroso e disponível para me ajudar em todas as etapas do caminho, tornando mais leve os finais de semana de estudo e experimentação.

A minha querida orientadora Eliane Gonçalves de Melo, por me dar a oportunidade de participar de sua equipe desde o mestrado, por todos os ensinamentos e orientações e por acreditar nas minhas idéias, respeitar minha mudança de área de atuação e confiar no meu trabalho.

Às Professoras Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho e Fabíola Paes Leme pela co-orientação, assistência, competência, contribuições e ensinamentos.

Às alunas da graduação Giovana, Iaritza, Luana e Marcela por toda a ajuda nos atendimentos dos animais, na organização dos dados e pela amizade ao longo da execução da fase experimental.

A todos os médicos veterinários e funcionários do Hospital Veterinário da UFMG, muita gratidão pela contribuição na execução do projeto, coleguismo e momentos de descontração. Agradecimento especial a Dra. Gleidice pelas sugestões de projeto, aconselhamentos e amizade, a Dra. Roberta pela amizade, conversas tranquilas e tamanha serenidade para ajudar nos momentos difíceis.

À amiga Eliana Matias de Souza por todas as dicas, correções e idéias que engrandeceram a tese, além da amizade no ambiente de trabalho, sem você tudo teria sido mais difícil.

A Empresa Botupharma, por acreditar na nossa linha de pesquisa e pela doação do suplemento Food Dog a todos os animais.

Ao Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário, ao Multilab da UFMG e a todos os seus funcionários, em especial à Professora Fabíola por permitir realizar as análises nos laboratórios, aos residentes pela ajuda na execução dos exames laboratoriais e ao doutorando Marco Túlio por toda a sua disponibilidade e competência na realização das análises.

Aos Professores Dr. Luiz, Dr. Rubens, Dr. Mauro, Dr. Alan, constituintes da banca examinadora, agradeço por terem aceitado o convite e por contribuírem no enriquecimento e na avaliação do trabalho.

## RESUMO

A obesidade é o acúmulo excessivo de tecido adiposo resultante do balanço energético positivo, associado a alterações metabólicas e endócrinas importantes no organismo. Vem aumentando em prevalência, ganhando assim, cada vez mais importância na medicina dos animais de companhia. O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo, com importante papel fisiológico. No entanto, quantidade excessiva de gordura acarreta em liberação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para o estado de síndrome metabólica, resistência insulínica e dislipidemia, além de caracterizar a inflamação crônica de baixo grau em cães obesos, resultando em inúmeros efeitos negativos para a saúde dos animais acometidos. O tratamento da obesidade com dieta natural caseira cozida é uma nova opção terapêutica que pode apresentar resultados positivos principalmente para aqueles pacientes refratários a tratamentos ou que não apresentam boa aceitação da ração seca comercial, bem como para atender o interesse de tutores em alimentar seus animais com alimento natural, fresco e livre de aditivos químicos. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da perda de peso em cães obesos tratados com dieta natural caseira cozida balanceada por 120 dias, através do peso, escore de condição corporal (ECC), percentual de gordura corporal (%GC), circunferência abdominal (CA), parâmetros hematológicos e bioquímicos; comparar a ocorrência de resistência insulínica antes e após o tratamento da obesidade avaliando o hormônio insulina, frutossamina, glicemia e índices HOMA-IR e HOMA-B, correlacionando-os com a condição corporal. Foram avaliados 24 animais obesos dos quais foi observada perda de peso semanal de  $1,00 \pm 0,37\%$ . Houve diminuição significativa do peso, ECC, CA, %GC, fosfatase alcalina, proteína total, globulina, cálcio, triglicerídeos, colesterol, homocisteína, glicose, insulina, frutossamina e índice HOMA-IR após o emagrecimento com o uso de dieta natural caseira cozida. Foi verificada correlação positiva forte entre insulina e índice HOMA-IR ( $r=0,88$ ;  $p<0,001$ ), e correlação negativa forte entre glicose e índice HOMA-B ( $r=-0,74$ ;  $p<0,001$ ). Correlação positiva moderada foi observada entre homocisteína e ECC ( $r=0,51$ ;  $p=0,001$ ), %GC ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ), insulina ( $r=0,53$ ;  $p=0,001$ ), índice HOMA-IR ( $r=0,50$ ;  $p=0,001$ ) e cálcio ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ); entre colesterol e ECC ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ), %GC ( $r=0,54$ ;  $p=0,0005$ ) e CA ( $r=0,52$ ;  $p=0,0008$ ); entre triglicerídeos e %GC ( $r=0,52$ ;  $p=0,0007$ ); e também entre insulina e índice HOMA-B ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ). Todas as outras correlações foram consideradas fracas. Conclui-se que os animais obesos apresentaram alterações no perfil lipídico e menor sensibilidade periférica à insulina e que a dieta natural caseira cozida suplementada utilizada pelo período de 120 dias mostrou-se eficaz em promover perda de peso e melhora do perfil metabólico dos cães.

Palavras-chave: emagrecimento; obesidade; alimentação natural; resistência insulínica.



## ABSTRACT

Obesity is the excessive accumulation of adipose tissue resulting from positive energy balance, associated with significant metabolic and endocrine changes in the body. It has been increasing in prevalence, thus gaining more and more importance in companion animal medicine. Adipose tissue is an active endocrine organ, with an important physiological role. However, fat releases pro-inflammatory cytokines that contribute to metabolic syndrome, insulin resistance, and dyslipidemia. Additionally, it characterizes low-grade chronic inflammation in obese dogs, resulting in numerous adverse effects on the health of affected animals. The treatment of obesity with a homemade natural cooked diet is a new therapeutic option that can present positive results, especially for those patients who are refractory to treatments or who do not accept commercial dry food well, as well as to meet the interest of owners in feeding their animals with natural, fresh food and free of chemical additives. The objective of the present study was to evaluate the impact of weight loss in obese dogs treated with a balanced cooked natural diet for 120 days, through weight, body condition score (BCS), body fat percentage (BF%), abdominal circumference (AC), hematological and biochemical parameters and to compare the occurrence of insulin resistance before and after obesity treatment by evaluating the hormones insulin, fructosamine, blood glucose and indexes HOMA-IR and HOMA-B, correlating them with body condition. Twenty-four obese animals were assessed, and a weekly weight loss of  $1.00 \pm 0.37\%$  was observed. There was a significant decrease in weight, BCS, AC, BF%, alkaline phosphatase, total protein, globulin, calcium, triglycerides, cholesterol, homocysteine, glucose, insulin, fructosamine, and HOMA-IR after weight loss with the use of a homemade natural cooked diet. A strong positive correlation was found between insulin and the HOMA-IR index ( $r=0,88$ ;  $p<0,001$ ), and a strong negative correlation between glucose and the HOMA-B index ( $r=-0,74$ ;  $p<0,001$ ). A moderate positive correlation was observed between homocysteine and BCS ( $r=0,51$ ;  $p=0,001$ ), BF% ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ), insulin ( $r=0,53$ ;  $p=0,001$ ), HOMA-IR index ( $r=0,50$ ;  $p=0,001$ ), and calcium ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ); between cholesterol and ECC ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ), BF% ( $r=0,54$ ;  $p=0,0005$ ) and AC ( $r=0,52$ ;  $p=0,0008$ ); between triglycerides and %BF ( $r=0,52$ ;  $p=0,0007$ ); and also between insulin and the HOMA-B index ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ). All other correlations were considered weak. It is concluded that obese animals presented changes in lipid profile and lower peripheral sensitivity to insulin and that the natural homemade cooked supplemented diet used for 120 days proved to be effective in promoting weight loss and improving the metabolic profile of dogs.

Keywords: weight loss; obesity; natural food; insulin resistance.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Estrutura de diferentes classes de lipoproteínas: HDL, LDL, VLDL e quilomícron. Em amarelo, representação das moléculas de colesterol não esterificado, em azul representação das apoproteínas. VLDL: *very low density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein* ..... pág. 33
- Figura 2:** Sistema de escore de condição corporal. Desenvolvido no Nestlé Purina *Pet Care Center* e validado tal como documentado nas seguintes publicações: GERMAN *et al.*, 2006, 2010; LAFLAMME, 1997; MAWBY *et al.*, 2004).....pág. 52
- Figura 3:** Representação das medidas morfométricas em cão. CP é a circunferência pélvica (cm), obtida no ponto médio entre a asa do ílio e a última vértebra torácica; CL é a medida do membro pélvico (cm), que corresponde ao comprimento da tuberosidade do calcâneo ao ligamento patelar médio .....pág. 54
- Figura 4:** Obtenção da estatura do cão para o cálculo do índice de massa corporal canino (IMCC). A linha preta representa o trajeto da fita métrica sobre a coluna, iniciando na articulação atlanto-occipital e finalizando no solo, no limite plantar do membro pélvico.....pág. 56
- Figura 5:** Fluxograma representando a cetogênese ..... pág. 64
- Figura 6:** Dietas caseiras cozidas preparadas pelos tutores dos cães. Os alimentos foram cozidos (A) e pesados separadamente (B e C), para posterior acondicionamento e refrigeração (D) ..... pág. 79
- Figura 7:** Fotos dos animais obesos classificados com escore de condição corporal 9, numa escala de 1 a 9 pontos (Laflamme, 1997), selecionados para iniciar o tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias .....pág. 84
- Figura 8:** Gráficos de Boxplot representando a diferença estatística das variáveis antes e 120 dias após a introdução da dieta natural cozida. Peso, circunferência abdominal e escore corporal diferem estatisticamente pelo teste de Wilcoxon e gordura corporal pelo teste T pareado ( $p < 0,05$ ).....pág. 87
- Figura 9:** Fotos dos animais classificados com escore de condição corporal 6, numa escala de 1 a 9 pontos (Laflamme, 1997) após tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias .....pág. 88
- Figura 10:** Gráficos de Boxplot representando a diferença estatística das variáveis antes e 120 dias após a introdução da dieta natural cozida. Fosfatase alcalina, triglicerídeos, colesterol, cálcio, proteína total e globulina diferem estatisticamente pelo teste de Wilcoxon e ureia, creatinina e homocisteína pelo teste T pareado ( $p < 0,05$ ) .....pág. 92
- Figura 11:** Gráficos de Boxplot representando a diferença estatística das variáveis antes e 120 dias após a introdução da dieta natural cozida. Glicose e frutamina diferem estatisticamente pelo teste T pareado, insulina e HOMA-IR pelo teste de Wilcoxon ( $p < 0,05$ ).....pág. 94

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Características das principais lipoproteínas plasmáticas caninas. VLDL: *very low density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein* .....pág. 34
- Tabela 2:** Peso estimado de cães de acordo com o padrão da raça. Fonte: FCI (Federação Cinológica Internacional).....pág. 51
- Tabela 3:** Escores de condição corporal numa escala de 1 a 9 pontos e suas relações com o percentual de gordura corporal .....pág. 53
- Tabela 4:** Composição da dieta natural caseira cozida suplementada e porcentagem de cada alimento na dieta .....pág. 77
- Tabela 5:** Níveis de garantia da dieta natural caseira cozida suplementada com base na matéria seca .....pág. 78
- Tabela 6:** Informações referentes aos animais obesos antes de iniciarem o tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada .....pág. 85
- Tabela 7:** Peso, percentual de gordura corporal, escore de condição corporal e circunferência abdominal dos cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias .....pág. 87
- Tabela 8:** Parâmetros hematológicos dos cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias .....pág. 89
- Tabela 9:** Parâmetros bioquímicos dos cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias. Média e desvio padrão para dados paramétricos; mediana e percentis (5 e 95) para dados não paramétricos .....pág. 91
- Tabela 10:** Valores séricos de glicose, frutossamina, insulina, e índices HOMA-IR e HOMA%B dos cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias. Média e desvio padrão para dados paramétricos; mediana e percentis (5 e 95) para dados não paramétricos .....pág. 93
- Tabela 11:** Correlação linear simples entre as variáveis peso, escore de condição corporal, circunferência abdominal e percentual de gordura corporal com as demais .....pág. 95
- Tabela 12:** Correlação linear simples entre as variáveis homocisteína, glicose, insulina, frutossamina, HOMA-IR, HOMA%B, triglicerídeos, colesterol, fosfatase alcalina e cálcio .....pág. 95

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

**AAFCO:** Associação Americana Oficial de Controle dos Alimentos  
**ACAT:** acetil coenzima A acetil transferase  
**ACC:** acetil-CoA carboxilase  
**AGLs:** ácidos graxos livres  
**AGNE:** ácidos graxos não esterificados  
**ATP:** adenosina trifosfato  
**ATGL:** lipase triglicéridica adiposa  
**β:** beta  
**β-MSH:** *β-Melanocyte-stimulating hormone*  
**cm:** centímetros  
**CA:** circunferência abdominal  
**CAD:** cetoacidose diabética  
**CCK:** colecistoquinina  
**°C:** grau Celsius  
**CETP:** proteína de transferência de colesterol esterificado  
**CEUA:** Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais  
**CMP:** comprimento do membro posterior  
**CP:** circunferência pélvica  
**DAG:** diacilglicerol  
**DEXA:** *dual-energy X-ray absorptiometry*  
**DMRO:** disfunção metabólica relacionada à obesidade canina  
**ECC:** escore de condição corporal  
**EDTA:** ácido etilenodiamino tetra-acético  
**ESVE:** *European Society of Veterinary Endocrinology*  
**FEDIAF:** *European Pet Food Industry Federation*  
**GC:** gordura corporal  
**GLUT-4:** *glucose transporter 4*  
**HDL:** lipoproteínas de alta densidade  
**HLS:** lipase hormônio sensível  
**HMG-CoA:** hidroximetilglutaril-CoA  
**HOMA:** *Homeostasis Model Assessment*  
**HOMA-IR:** *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*  
**HOMA-B:** *Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function*  
**HV:** Hospital veterinário  
**IGF-1:** *insulin-like growth factor type 1*  
**IL-1β:** interleucina 1 beta  
**IL-6:** interleucina-6  
**IL-8:** interleucina-8  
**IL-10:** interleucina-10  
**IMC:** índice de massa corporal  
**IMCC:** índice de massa corporal canina  
**Kcal:** quilocalorias  
**Kg:** quilogramas  
**LCAT:** lecitina colesterol aciltransferase  
**LDL:** lipoproteínas de baixa densidade  
**LPL:** lipase lipoproteica  
**MCP-1:** proteína quimiotática de monócitos-1  
**MCR4:** *melanocortin 4 receptor*

**mL:** mililitro  
**MGL:** lipase monoglicerídeo  
**MMPS:** metaloproteinases  
**µm:** micrômetro  
**NEFA:** non-esterified fatty acids  
**NPY:** neuropeptídeo-Y  
**NRC:** *National Research Council*  
**PI-3K:** fosfoinositídeo-3-quinase  
**POMC:** pró-opiomelanocortina  
**RED:** requerimento energético diário  
**REM:** requerimento energético de manutenção  
**RER:** requerimento energético em repouso  
**RI:** resistência insulínica  
**rpm:** rotações por minuto  
**SM:** síndrome metabólica  
**Tab.:** tabela  
**TAB:** tecido adiposo branco  
**TAG:** triacilglicerol  
**TAM:** tecido adiposo marrom  
**TCM:** triglicerídeo de cadeia média  
**TGLs:** triglicerídeos  
**TNF-α:** fator de necrose tumoral alfa  
**TSH:** hormônio tireoestimulante  
**T4:** tetraiodotironina  
**UFMG:** Universidade Federal de Minas Gerais  
**VLDL:** lipoproteínas de muito baixa densidade  
**WSAVA:** World Small Animal Veterinary Association

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2- REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
<b>2.1 - Obesidade canina e sua prevalência</b> .....	18
<b>2.2 - Causas da obesidade e fatores de risco</b> .....	19
<b>2.2.1 - Alimentação, estilo de vida e relação animal-tutor</b> .....	19
<b>2.2.2 - Predisposição racial e fatores genéticos</b> .....	20
<b>2.2.3 - Idade</b> .....	21
<b>2.2.4 - Status reprodutivo</b> .....	22
<b>2.2.5 - Sexo</b> .....	23
<b>2.2.6 - Doenças endócrinas</b> .....	24
<b>2.3 - Tecido adiposo como órgão endócrino</b> .....	25
<b>2.3.1 - Leptina</b> .....	26
<b>2.3.2 - Adiponectina</b> .....	27
<b>2.3.3 - Resistina</b> .....	27
<b>2.4 - Obesidade como inflamação crônica de baixo grau</b> .....	28
<b>2.5 - Doenças associadas à obesidade</b> .....	30
<b>2.5.1 - Dislipidemias</b> .....	30
<b>2.5.2 - Distúrbios osteoarticulares</b> .....	37
<b>2.5.3 - Doenças cardiovasculares e respiratórias</b> .....	38
<b>2.5.4 - Neoplasias</b> .....	39
<b>2.5.5 - Disfunção metabólica relacionada à obesidade - DMRO</b> .....	40
<b>2.6 - Resistência insulínica e obesidade</b> .....	42
<b>2.6.1 - Avaliação da resistência insulínica por meio de índices HOMA</b> .....	45
<b>2.7 - Associação entre a obesidade e a homocisteína</b> .....	46
<b>2.8 - Diagnóstico da obesidade e métodos de avaliação da gordura corporal</b> .....	48
<b>2.8.1 - Pesagem</b> .....	49
<b>2.8.2 - Escore de condição corporal</b> .....	50
<b>2.8.3 - Morfometria</b> .....	53
<b>2.8.4 - Índice de massa corporal</b> .....	54
<b>2.8.5 - Ultrassonografia</b> .....	55
<b>2.8.6 - Bioimpedância</b> .....	56
<b>2.8.7 - Absorciometria de raios-x de dupla energia ou <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (DEXA)</b> .....	57
<b>2.8.8 - Diluição de isótopos de deutério</b> .....	58

2.9 - Lipólise e emagrecimento .....	59
2.9.1 - Ácidos graxos não esterificados (AGNE) ou <i>Non Esterified fatty acids</i> (NEFA) .....	60
2.9.2 - $\beta$ - hidroxibutirato .....	61
2.10 - Tratamento da obesidade .....	65
2.10.1 - Restrição da ingestão calórica .....	65
2.10.2 - Atividade física .....	69
2.10.3 - Dieta natural como alternativa no tratamento da obesidade canina.....	69
3- OBJETIVOS .....	72
3.1: Objetivo geral .....	72
3.2: Objetivos específicos .....	72
4- MATERIAL E MÉTODOS.....	73
4.1 - Local .....	73
4.2 - Animais.....	73
4.2.1 - Critérios de inclusão.....	73
4.2.2 - Critérios de exclusão .....	73
4.3 - Pesagem dos animais .....	74
4.4 - Determinação do escore corporal .....	74
4.5 - Morfometria e % de gordura corporal .....	74
4.6 - Cálculo da necessidade energética e quantidade de comida natural oferecida....	75
4.7 - Tratamento .....	76
4.8 - Avaliação clínica.....	78
4.9 - Coleta de sangue para avaliação laboratorial.....	78
4.9.1 -Avaliação hematológica .....	79
4.9.2 - Avaliação bioquímica sérica, enzimática e hormonal .....	79
4.10 - Cálculo do índice HOMA .....	80
4.11 - Questionário aplicado aos tutores no final do tratamento .....	81
5- ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	81
6- RESULTADOS.....	82
7- DISCUSSÃO .....	95
8- CONCLUSÃO .....	112
9- CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	115
ANEXOS.....	145
ANEXO A - Certificado CEUA.....	145
ANEXO B - Termo de anuência do Hospital Veterinário da UFMG.....	146
ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	147

<b>ANEXO D -</b> Relação de macro e micronutrientes presentes na dieta.....	148
<b>ANEXO E -</b> Suplemento Food Dog Adulto Manutenção.....	151
<b>APÊNDICE</b> .....	152
<b>APÊNDICE A -</b> Valores do peso, percentual de gordura corporal, escore de condição corporal e circunferência abdominal dos cães antes e depois do tratamento. ....	152
<b>APÊNDICE B -</b> Parâmetros hematológicos dos cães antes do tratamento. ....	153
<b>APÊNDICE C -</b> Parâmetros hematológicos dos cães depois do tratamento.....	154
<b>APÊNDICE D -</b> Parâmetros bioquímicos dos cães antes do tratamento.....	155
<b>APÊNDICE E -</b> Parâmetros bioquímicos dos cães depois do tratamento.....	156
<b>APÊNDICE F -</b> Cálcio, magnésio, cloretos, homocisteína, NEFA e $\beta$ -hidroxibutirato dos cães antes e depois do tratamento.....	157
<b>APÊNDICE G -</b> Glicose, insulina, frutossamina, HOMA-IR e HOMA%B dos cães antes e depois do tratamento.....	158
<b>APÊNDICE H -</b> Valores de referência para os parâmetros hematológicos e bioquímicos. ....	159



## 1- INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como acúmulo excessivo de tecido adiposo associado a alterações metabólicas e endócrinas importantes no organismo. Trata-se de um distúrbio endócrino nutricional, resultante do balanço energético positivo que vem aumentando em prevalência, ganhando assim, cada vez mais importância na medicina dos animais de companhia (MARTIN *et al.*, 2006; REGMI, 2020; SINGH *et al.*, 2021).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo produtor e secretor de hormônios, citocinas e outras substâncias sinalizadoras celulares com efeitos locais e sistêmicos, conhecidas coletivamente como adipocitocinas. Contudo, apesar do importante papel fisiológico desse tecido, quantidade excessiva de gordura acarreta em liberação de citocinas pró inflamatórias que contribuem para o estado de disfunção metabólica, resistência insulínica e dislipidemia, além de caracterizar a inflamação crônica de baixo grau em cães obesos, resultando em inúmeros efeitos negativos para a saúde dos animais acometidos (ZORAN, 2010; JERICÓ, 2015; SALT *et al.*, 2019).

Nesse contexto, efeitos deletérios amplamente citados na literatura como consequência do excesso de peso em cães são osteoartrite (KEALY *et al.*, 1992, 2000, 2002; YAMKA; FRIESEN; FRANTZ, 2006), hipertensão arterial sistêmica (MONTOYA *et al.*, 2006; PIANTEDOSI *et al.*, 2016; DE MARCHI *et al.*, 2018), dificuldade respiratória (BACH *et al.*, 2007), resistência insulínica (YAMKA; FRIESEN; FRANTZ, 2006; GERMAN *et al.*, 2009; JEREMIAS *et al.*, 2020), estado de hipercoagulabilidade (BARIĆ RAFAJ *et al.*, 2017) e câncer (GLICKMAN *et al.*, 1989; SONNENSCHNEIN *et al.*, 1991; PÉREZ ALENZA *et al.*, 1998; LIM *et al.*, 2015).

Considerando que as causas da obesidade são multifatoriais, embora seja considerada uma doença nutricional, fatores genéticos e ambientais influenciam o desequilíbrio energético, assim como idade, sexo, *status* reprodutivo, sedentarismo, densidade energética da dieta, hábitos alimentares dos tutores, uso de medicações como glicocorticoides e fenobarbital e alterações hormonais que cursam com deficiência de hormônios tireoideanos e hipercortisolismo (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004; GERMAN, 2006; ZORAN, 2010; PORSANI, 2019; SINGH *et al.*, 2021).

Logo, visto que a obesidade em cães é considerada o estado de má nutrição mais comum dentro da clínica de pequenos animais, estabelecer se o animal possui uma condição corporal ótima, sobrepeso ou obesidade é importante para se criar estratégias de tratamento e evitar os efeitos deletérios do acúmulo de gordura corporal (TOLL *et al.*, 2010).

O tratamento da obesidade tem sido feito há muitos anos, baseado na redução do consumo de energia através de manejo dietético e no aumento do gasto energético com a realização de atividade física (ZORAN, 2010; ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017; REGMI, 2020). Vários estudos já foram realizados avaliando a perda de peso com o uso de ração comercial hipocalórica com resultados satisfatórios (KEALY *et al.*, 2002; DE MARCHI *et al.*, 2018; JEREMIAS *et al.*, 2020; MEENA *et al.*, 2021). Entretanto, a literatura carece de trabalhos utilizando alimento cozido *in natura* balanceado para tratamento da obesidade em cães. Em outros contextos, pesquisas já foram publicadas utilizando alimento natural para avaliação do seu efeito na saúde dos cães com resultados promissores (RAGHAVAN *et al.*, 2005; FRANÇA, 2009; CHAVEZ *et al.*, 2014; ANTURANIEMI *et al.*, 2020; JAFFEY *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que o uso da dieta natural associada aos tratamentos convencionais, como prática de atividade física, pode apresentar resultados positivos principalmente para aqueles pacientes refratários aos tratamentos atuais ou que não apresentam boa aceitação da ração seca comercial, bem como para atender o interesse de tutores em alimentar seus animais com alimento natural, fresco e até mesmo orgânico, livre de aditivos químicos como conservantes, palatilizantes, corantes e aromatizantes artificiais, surgindo assim como terapia opcional dentro de um programa de perda de peso.

Neste cenário, o desenvolvimento de uma linha de pesquisa na endocrinologia veterinária objetiva o estudo de novas opções dietéticas para cães com obesidade visto que esta endocrinopatia é de grande prevalência em cães e, portanto, de grande importância na medicina de pequenos animais. A prevenção, o reconhecimento precoce, bem como o tratamento da obesidade é essencial para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes.

## 2- REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 - Obesidade canina e sua prevalência

A obesidade é uma preocupação crescente em animais de companhia e é considerada a doença nutricional mais comum em cães. O aumento da sua incidência parece refletir a tendência observada em humanos e muitas pesquisas relatam a sua prevalência em diversos países (GERMAN, 2006; LINDER; SANTIAGO; HALBREICH, 2021), com dados na literatura mostrando que a obesidade atinge desde 21% dos cães no Reino Unido (EDNEY; SMITH, 1986), 41% na Austrália (MCGREEVY *et al.*, 2005) e até 59% nos Estados Unidos (Association for Pet Obesity Prevention, 2023).

Dados nacionais mostram a prevalência de 35,7% em cães atendidos na rotina hospitalar veterinária no sul do país (MACHADO *et al.*, 2023), sendo a castração e a idade superior a 10 anos fatores fortemente associados. No município de São Paulo, a prevalência combinada de sobrepeso e obesidade foi de 40,5% e uma associação positiva foi observada com animais do sexo feminino e castrados (PORSANI *et al.*, 2020).

A relevância desses dados é devido ao acúmulo de tecido adiposo na obesidade estar associado a alterações metabólicas e hormonais preocupantes, com redução da qualidade e expectativa de vida dos cães. Segundo Kealy *et al.* (2002), cães magros podem apresentar uma sobrevida de quase 2,5 anos em relação aos cães obesos, e um atraso significativo no aparecimento de doenças crônicas. Considera-se também que existe relação entre a condição corporal de cães castrados com a sua expectativa de vida (SALT *et al.*, 2019), mostrando a importância dos médicos veterinários considerarem a promoção de uma composição corporal saudável aos pacientes, sobretudo a partir da meia idade.

Muitas semelhanças existem entre a obesidade canina e humana, incluindo as consequências clínicas, a necessidade de mudanças na dieta e no nível de atividade física, assim como a influência da mídia na seleção de alimentos e o sedentarismo dos tutores e de seus cães (LINDER; SANTIAGO; HALBREICH, 2021), tornando o cão um excelente modelo de pesquisas na área de distúrbios metabólicos e obesidade. Programas de controle de peso bem-sucedidos vão além do manejo nutricional e abrangem a compreensão da interação homem-

animal. Entender a dinâmica da relação do cão com seu tutor pode ser ferramenta útil no planejamento do tratamento mais adequado e nas mudanças de estilo de vida sugeridas (LINDER; MUELLER, 2014).

## **2.2 - Causas da obesidade e fatores de risco**

As causas da obesidade são multifatoriais, com vários fatores genéticos e ambientais envolvidos, no entanto, o aumento da adiposidade está diretamente relacionado com o desequilíbrio energético entre energia consumida *versus* energia gasta pelo organismo. Quando o consumo de calorias excede o gasto energético temos como resultado o balanço energético positivo, que se sustentado, resultará em excesso de energia armazenado no tecido adiposo em forma de gordura, desenvolvendo assim, o sobrepeso ou a obesidade (BURKHOLDER; TOLL, 2000; ZORAN, 2010).

### **2.2.1 - Alimentação, estilo de vida e relação animal-tutor**

A falta de controle da ingestão calórica diária e o sedentarismo são considerados os principais fatores predisponentes da obesidade em cães (BLAND *et al.*, 2010). Fatores dietéticos como alimentação *ad libitum*, densidade calórica, palatabilidade e petiscos oferecidos, somados ao baixo nível de atividade física diária do animal assim como às características do tutor, como idade, peso corporal e sua inatividade, estão fortemente associados ao desenvolvimento da obesidade canina (COURCIER *et al.*, 2010; MONTROYA-ALONSO *et al.*, 2017).

Por contribuírem silenciosamente e significativamente para o excesso de ingestão calórica diária, os petiscos apresentam influência no desenvolvimento da obesidade, assim como o número maior de refeições, a alimentação com restos de comida e a presença do cão durante as refeições dos seus tutores (KIENZLE; BERGLER; MANDERNACH, 1998).

Hábitos alimentares não saudáveis de tutores, como alta ingestão de guloseimas, também estão associados ao sobrepeso e à obesidade de seus cães, assim como a presença de pessoas idosas no domicílio, fenômeno possivelmente relacionado à alimentação, comportamento e nível de

atividade física de pessoas mais velhas (EDNEY; SMITH, 1986; COURCIER *et al.*, 2010; PORSANI, 2019).

Outros estudos mostraram que a condição corporal dos tutores também pode ser um fator importante a ser considerado, pois foi observada correlação positiva entre o sobrepeso destes com os de seus animais (KIENZLE; BERGLER; MANDERNACH, 1998; COLLIARD *et al.*, 2006; COURCIER *et al.*, 2010; HEUBERGER; WAKSHLAG, 2011; MONTOYA-ALONSO *et al.*, 2017).

A prática de atividade física através de caminhadas, corrida e até mesmo natação está diretamente relacionada com melhor condição corporal e diminuição do risco de obesidade, pois contribui substancialmente para o gasto energético diário (MARKWELL *et al.*, 1994; ROBERTSON, 2003). No entanto, muitos cães vivem em ambientes fechados, o que é frequentemente associado com nível de atividade física reduzido e aumento do risco de sobrepeso. Além disso, alterações no estilo de vida ou rotina do cão, como por exemplo mudança para habitações menores e lesões no sistema locomotor, que reduzem a oportunidade dele se exercitar sem redução concomitante da quantidade de calorias ingeridas, também funcionarão como importante fator de risco para a obesidade (TOLL *et al.*, 2010).

### **2.2.2 - Predisposição racial e fatores genéticos**

Algumas raças predispostas à obesidade são labrador retriever, boxer, beagle, golden retriever, pug, cocker spaniel, dachshund, basset hound, cavalier king Charles spaniel, shetland sheepdog, dálmata e collie (EDNEY; SMITH, 1986; DIEZ; NGUYEN, 2006; GOSSELLIN; WREN; SUNDERLAND, 2007; O'NEILL *et al.*, 2016; PEGRAM *et al.*, 2021), entretanto, outras raças são claramente resistentes ao desenvolvimento dessa condição, sendo os galgos um exemplo notável, sugerindo a influência de fatores genéticos no desenvolvimento da obesidade (DIEZ; NGUYEN, 2006).

Os cães labradores têm a maior prevalência documentada de obesidade (LUND *et al.*, 2006; O NEILL *et al.*, 2014) além de mais apetite do que as outras raças (RAFFAN *et al.*, 2015). Uma das explicações para essa predisposição é a presença da mutação no gene pró-opiomelanocortina (POMC), que resulta na diminuição da produção dos peptídeos neuroativos

$\beta$ -MSH ( *$\beta$ -melanocyte-stimulating hormone*) e  $\beta$ -endorfina, alteração fortemente associada ao aumento do peso corporal, da adiposidade e da motivação alimentar nesses cães (RAFFAN *et al.*, 2016). Outra observação foi que a mutação é significativamente mais comum em labradores selecionados para se tornarem cães-guia do que em animais de estimação, dado observado também em estudo realizado no Brasil (LOURENÇO *et al.*, 2019).

Pesquisas em humanos com mutações POMC resultando em formas aberrantes de  $\beta$ -MSH ou produção de uma proteína de fusão  $\beta$ -MSH/ $\beta$ -endorfina aberrante, sugeriram que o  $\beta$ -MSH é importante no controle do apetite e no desenvolvimento da obesidade no homem, com hiperfagia notável em pacientes com ambas as mutações (CHALLIS *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2006).

Em beagles, descobriu-se que dois polimorfismos de nucleotídeo único, afetam a função do receptor MCR4 (*melanocortin 4 receptor*), levando à falta de controle da saciedade e ao aumento da ingestão alimentar com consequente desenvolvimento da obesidade (ZENG; ZHANG; DU, 2014). O receptor MCR4 integra o controle da ingestão de alimentos com a produção de hormônios do balanço energético (leptina e insulina), desempenhando importante papel na manutenção do peso corporal. Em medicina, portadores de polimorfismos nesse gene são alvos de importantes estudos, buscando o desenvolvimento de terapias para controle da obesidade de início precoce (PEREIRA *et al.*, 2022).

Todavia, ainda que fatores raciais e genéticos sejam importantes, estes não podem ser considerados como fatores isolados de causa da obesidade, pois animais sem raça definida também são frequentemente acometidos por esta enfermidade (VENDRAMINI *et al.*, 2022).

### **2.2.3 - Idade**

Além da predisposição racial, dados na literatura mostram que a obesidade tende a aumentar com o envelhecimento do cão. Acredita-se que seja devido à diminuição da taxa metabólica e no nível de atividade física observado em cães mais idosos (ROBERTSON, 2003; COLLIARD *et al.*, 2006; MAO *et al.*, 2013; ORSOLYA JULIANNA *et al.*, 2020).

A maioria dos estudos que analisam a relação entre envelhecimento, requerimento energético em repouso (RER) e composição corporal concluíram que o RER é reduzido na idade avançada em comparação com a idade mais jovem, devido principalmente a alterações na composição corporal que ocorre ao longo dos anos, observando-se aumento do percentual de gordura e diminuição da massa magra, assim como diminuição na taxa metabólica de vários órgãos como cérebro, rins, fígado, baço e coração, todos órgãos de alta taxa metabólica, e que, exceto o coração, diminuem de massa com o avanço da idade (GALLAGHER *et al.*, 1998; HE *et al.*, 2009; ST-ONGE; GALLAGHER, 2010; HOPKINS; GIBBONS; BLUNDELL, 2023).

Deve-se considerar também que o aumento de peso corporal precoce em cães é fator de risco significativo para a obesidade na idade adulta. Tal como acontece com a obesidade em crianças, o excesso de peso na fase de filhote predispõe os cães à obesidade futura, sendo que as fêmeas obesas entre 9 e 12 meses de idade têm probabilidade 1,5 vezes maior de se tornarem obesas quando adultas (GLICKMAN *et al.*, 1995).

Cães jovens, com menos de 1,5 anos, apresentando 18% de gordura corporal (GC) e 79% de massa magra, após 7 anos de idade, passaram a apresentar 27% de GC e 70% de massa magra, refletindo as alterações na composição corporal que ocorrem com o passar dos anos. Assim, quanto melhor for o entendimento sobre os efeitos do envelhecimento no organismo do animal, mais precocemente poderemos intervir, a fim de aumentar a longevidade e a qualidade de vida dos cães (HAYEK; DAVENPORT, 1998).

#### **2.2.4 - Status reprodutivo**

A castração também é considerada um fator de risco importante para o ganho de peso em cães, podendo aumentar em 2,23 vezes o risco de obesidade em animais castrados se comparados com aqueles inteiros (COLLIARD *et al.*, 2006).

Tanto os machos quanto as fêmeas esterilizadas apresentam maior risco de excesso de peso do que cães sexualmente intactos (ROBERTSON, 2003; PORSANI *et al.*, 2020; VENDRAMINI *et al.*, 2020; MACHADO *et al.*, 2023). Acredita-se que a predisposição seja devida às alterações hormonais e à redução da taxa metabólica que ocorre com a perda dos hormônios sexuais, os quais regulam o metabolismo e tem impacto direto no aumento da adiposidade (EDNEY;

SMITH, 1986; JEUNETTE *et al.*, 2004; MCGREEVY *et al.*, 2005), no entanto, esse risco não parece ser influenciado pela idade em que o animal é submetido à gonadectomia (LEFEBVRE *et al.*, 2013).

O efeito no metabolismo energético é significativo, visto que uma redução de 30% na ingestão de energia foi necessária para prevenir o ganho de peso pós-esterilização em fêmeas beagles adultas e jovens. Neste mesmo estudo, uma alimentação *ad libitum* rica em energia, foi iniciada 6 meses após a castração, e foi observado aumento significativo no consumo de alimentos (JEUNETTE *et al.*, 2004). A alteração no comportamento alimentar levando ao aumento da ingestão de alimentos é uma explicação alternativa para o efeito da castração na obesidade especialmente para cadelas (HOUPPT *et al.*, 1979). O estrógeno tem efeitos centrais sobre o controle da saciedade, produzindo mudanças no padrão alimentar ao modular o processamento central de peptídeos saciantes como a colecistoquinina (CCK) e orexígenos como a grelina (BUTERA, 2010).

Os efeitos anorexígenos do estrogênio decorrem em parte, da sua capacidade em potencializar a ação de saciedade da CCK e atenuar os efeitos da grelina nos neuropeptídeos hipotalâmicos, envolvidos no controle de ingestão de alimentos, como por exemplo o neuropeptídeo-Y (NPY). Desse modo, deve-se associar a obesidade em animais esterilizados ao excesso de ingestão alimentar em indivíduos com menores necessidades energéticas (BONAVERA *et al.*, 1994; ECKEL; HOUPPT; GEARY, 2002; SANTOLLO; ECKEL, 2008).

A deficiência estrogênica também pode levar à diminuição da lipólise, ao aumento da adiposidade e prejuízo na função dos adipócitos, visto o importante papel desse hormônio no desenvolvimento e na fisiologia do tecido adiposo (KURYŁOWICZ, 2023).

### **2.2.5 - Sexo**

Cadelas apresentam maior susceptibilidade à obesidade em relação aos machos, (MCGREEVY *et al.*, 2005; COLLIARD *et al.*, 2006; LUND *et al.*, 2006; USUI; YASUDA; KOKETSU, 2016), podendo as fêmeas apresentarem duas vezes mais chances de terem condição corporal acima do ideal (EDNEY; SMITH, 1986; PORSANI, 2019).



Entre animais sexualmente intactos, cães machos tiveram aproximadamente 40% menos probabilidade de obesidade do que cadelas (LEFEBVRE *et al.*, 2013). Em outro estudo, fêmeas castradas necessitam de maior restrição calórica para perda de peso, quando comparadas com machos castrados e intactos (VENDRAMINI *et al.*, 2022).

Esses resultados podem estar relacionados às particularidades do sistema endócrino de machos e fêmeas. A abundante síntese e circulação de hormônios andrógenos com função anabólica em cães machos, como a testosterona, promovem maior percentual de massa magra. O músculo esquelético é um tecido com alta taxa metabólica, que ajuda a manter um gasto energético aumentado, e portanto, previne a obesidade. Além disso, a massa magra estimula a secreção de testosterona, resultando em feedback positivo e favorecendo um percentual de gordura corporal menor e perda de peso mais eficiente em cães machos (JERICÓ, 2015; KLEIN, 2021).

#### **2.2.6 - Doenças endócrinas**

Distúrbios endócrinos, como o hipotireoidismo e a síndrome de Cushing, podem atuar como causa de obesidade (LUND *et al.*, 2006). A polifagia que se desenvolve com níveis circulantes elevados de cortisol pode ser problemática e causar ganho de peso aparente relatado pelos tutores. No entanto, cães com síndrome de Cushing geralmente não ganham uma quantidade grande de peso, a maioria apresenta uma redistribuição da gordura com acúmulo na região abdominal, que pode ser confundida com obesidade (FELDMAN *et al.*, 2014). O abdômen abaulado representa um dos principais sinais clínicos dessa endocrinopatia, que deve ser diferenciada de pacientes obesos que apresentam acúmulo de gordura distribuído por todo o corpo sem sinais clínicos compatíveis com hipercortisolismo (BEHREND *et al.*, 2013; FELDMAN *et al.*, 2014; MARTINS *et al.*, 2019b).

Todavia, cães com hipotireoidismo apresentam uma deficiência na produção de hormônios tireoideanos com conseqüente diminuição no metabolismo celular e ganho de peso. Estima-se que ocorra uma redução de 15% no gasto energético em repouso em comparação com cães saudáveis, valor facilmente corrigido com tratamento hormonal (GRECO *et al.*, 1998). A obesidade está entre os principais sinais clínicos do hipotireoidismo, podendo acometer mais de 40% dos cães hipotireoideos (GRECO *et al.*, 1998; PANCIERA, 2001; MOONEY, 2011; FELDMAN *et al.*, 2014).

### 2.3 - Tecido adiposo como órgão endócrino

Atualmente considera-se o tecido adiposo como um órgão dinâmico envolvido em muitos processos fisiológicos e metabólicos. Ele tem sido classificado prioritariamente em dois tipos, tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM), em função da estrutura de suas células, localização, coloração, vascularização e funções (RICHARD *et al.*, 2020).

O TAB tem como principal função o armazenamento de energia, além de função endócrina. Compreende o maior volume de gordura nos mamíferos, incluindo os humanos. Em contraste, o TAM está amplamente presente em mamíferos no período pós natal e durante a hibernação, em adultos humanos está presente em pequena quantidade nas regiões supraclavicular e torácica (NEDERGAARD; BENGTSSON; CANNON, 2007). É um importante tecido regulador da temperatura corporal central e do gasto energético em repouso, visto que os adipócitos marrons dissipam energia para a termogênese (CINTI, 2012). O TAM diminui com o avançar da idade e está inversamente correlacionado com o índice de massa corporal ou gordura visceral (YONESHIRO *et al.*, 2011). A transdiferenciação de adipócitos brancos para marrons é de particular relevância médica, porque dados em animais indicam que maiores quantidades de TAM estão positivamente associadas à resistência à obesidade e às suas comorbidades (ALMIND *et al.*, 2007; BARBATELLI *et al.*, 2010).

Os adipócitos que compõem esses dois tipos de tecido apresentam diferenças fisiológicas que dão origem a funções teciduais especializadas, diferem na forma, no tamanho e na estrutura intracelular de suas organelas. Os adipócitos marrons contêm múltiplas gotículas lipídicas dispersas por uma célula de formato mais elipsoidal que é enriquecida com mitocôndrias contendo ferro, dando à célula e ao TAM uma tonalidade acastanhada e alta atividade termogênica e normalmente crescem até 15 a 50  $\mu\text{m}$ . Já os adipócitos brancos são geralmente de formato esférico e cada um contém uma grande e única gotícula lipídica que empurra todas as outras organelas, incluindo o núcleo, para a periferia da célula, têm uma maior capacidade de armazenamento de lipídios e podem expandir-se até cerca de 100  $\mu\text{m}$  de diâmetro (RICHARD *et al.*, 2020) através da hipertrofia dos adipócitos existentes ou hiperplasia pela diferenciação de pré-adipócitos, a depender do balanço energético promovido pela alimentação, aumentando o risco de muitas condições clínicas (HAUSMAN *et al.*, 2001; COELHO; OLIVEIRA; FERNANDES, 2013).

O TAB está dinamicamente envolvido na regulação da função celular através de uma complexa rede autócrina, parácrina e endócrina, tornando-o um tecido endócrino extremamente ativo (SAELY; GEIGER; DREXEL, 2012). Uma variedade de mediadores inflamatórios e hormonais, fatores de crescimento e enzimas exercem efeitos locais e sistêmicos que contribuem para numerosos processos fisiológicos e patológicos (COELHO; OLIVEIRA; FERNANDES, 2013). Dentre vários hormônios produzidos nos adipócitos, pode-se citar três que possuem funções como regular a ingestão alimentar, o eixo reprodutivo, a sensibilidade à insulina e a resposta imune, são a leptina, a adiponectina e a resistina. O desequilíbrio desses hormônios pode contribuir para a patogênese de doenças metabólicas e de alguns tipos de câncer (RICHARD *et al.*, 2020).

### 2.3.1 - Leptina

O primeiro hormônio descoberto com origem no TAB foi a leptina (ZHANG *et al.*, 1994). Seus níveis correlacionam-se fortemente com a quantidade de tecido adiposo, atua como um sensor de reservas de energia, sinalizando a disponibilidade de gordura corporal para o cérebro e regulando as reservas adiposas, assim como controlando a ingestão de alimentos. Logo, o aumento da sinalização central da leptina, no centro da saciedade hipotalâmico, inibe o apetite e eleva o gasto energético, enquanto a deficiência da leptina tem efeitos opostos (MÜNZBERG; MORRISON, 2015).

A leptina também tem efeitos no sistema nervoso central não diretamente relacionados ao balanço energético, incluindo modulação da reprodução e termorregulação, além de atuar periféricamente nos hepatócitos e nas células  $\beta$ -pancreáticas para regular o metabolismo da glicose e dos lipídios, independentemente dos seus efeitos centrais (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012).

Na obesidade, o ciclo de *feedback* negativo entre o aumento dos níveis de leptina que sinaliza a alta disponibilidade de energia e inibe a ingestão de alimentos é interrompido, devido ao desenvolvimento de resistência à leptina, assim, indivíduos obesos não respondem aos efeitos supressores do apetite, apesar dos altos níveis dessa adipocina (ENRIORI *et al.*, 2007).

A leptina é considerada um bom índice de adiposidade em cães, sendo observada correlação positiva entre a concentração sérica de leptina e a gordura corporal (ISHIOKA *et al.*, 2002,

2006; SAGAWA *et al.*, 2002; WAKSHLAG *et al.*, 2011b; ; PARK *et al.*, 2014; JEREMIAS *et al.*, 2020). Como em humanos obesos, cães que sofrem de obesidade também apresentam hiperleptinemia, sugerindo que estes animais também apresentam resistência à leptina (GAYET *et al.*, 2004; JEUSETTE *et al.*, 2005b).

A resistência à leptina é caracterizada pela redução da saciedade, consumo excessivo de nutrientes e aumento da massa corporal total, de modo que a hiperleptinemia tem sido implicada na patogênese da síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, hipertensão e doenças cardiovasculares (TSAI, 2017; OBRADOVIC *et al.*, 2021).

### **2.3.2 - Adiponectina**

Descoberta em 1995 (SCHERER *et al.*, 1995), a adiponectina secretada por adipócitos maduros é caracterizada pelos seus níveis circulantes fisiológicos notavelmente elevados, e, ao contrário da leptina, seus níveis séricos diminuem na obesidade tanto em humanos (ARITA *et al.*, 1999) quanto em roedores (HU; LIANG; SPIEGELMAN, 1996), e alguns estudos em cães mostram elevação dos seus níveis após o emagrecimento (TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012a) ou níveis mais elevados em cães magros se comparados com cães obesos (PARK *et al.*, 2014).

Os efeitos anti-hiperglicêmicos, antiaterogênicos e anti-inflamatórios amplamente relatados da adiponectina tornaram-na um alvo terapêutico atraente para o tratamento da obesidade e da resistência à insulina (RUAN; DONG, 2016; HOTTA *et al.*, 2000).

Animais que desenvolveram obesidade experimentalmente e cães obesos diagnosticados clinicamente, apresentaram concentrações plasmáticas de leptina mais altas, e de adiponectina mais baixas, se comparadas às de cães magros, mostrando que leptina e adiponectina se correlacionam negativamente, e que ambas podem funcionar como índice de adiposidade em cães (ISHIOKA *et al.*, 2006).

### **2.3.3 - Resistina**

A resistina, uma adipocina rica em cisteína induzida durante a adipogênese, é proposta como uma ligação entre a obesidade e o diabetes *mellitus* tipo 2 e pode modular vários passos na via

de sinalização da insulina que leva à resistência insulínica (SENTINELLI *et al.*, 2002; ASANO *et al.*, 2010).

Níveis elevados de resistina estão associados à maior adiposidade e menor sensibilidade insulínica em humanos e roedores (MCTERNAN *et al.*, 2002; STEPPAN; LAZAR, 2002; OWECKI *et al.*, 2011; NIEVA-VAZQUEZ *et al.*, 2014). Em cães, diminuição significativa de resistina, leptina, proteína C reativa e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) foi observada após realização de programa de perda de peso em animais obesos, sugerindo diminuição da inflamação associada à obesidade (WAKSHLAG *et al.*, 2011a).

A resistina também pode funcionar como uma molécula pró-inflamatória *in vitro* e *in vivo* (BOKAREWA *et al.*, 2005) e modular diversas vias moleculares envolvidas na inflamação, como aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, interleucina-8 (IL-8) e MCP-1 (NAGAEV *et al.*, 2006). Consistente com esta proposta, macrófagos e leucócitos circulantes também são reconhecidos como importantes fontes de produção de resistina em humanos, além dos adipócitos (JAMALUDDIN *et al.*, 2012).

#### **2.4 - Obesidade como inflamação crônica de baixo grau**

O armazenamento lipídico no TAB de maneira fisiológica e equilibrada evita a deposição lipídica ectópica e a lipotoxicidade em órgãos não especializados, como músculo, fígado e coração, e se correlaciona com a função metabólica preservada (AZZU *et al.*, 2020).

O TAB é composto principalmente de pré-adipócitos, adipócitos, bem como diferentes tipos de células imunes, incluindo macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas e linfócitos. Essas células funcionam harmonicamente, monitoram e mantêm coletivamente a integridade dos adipócitos, a função metabólica e a sensibilidade hormonal deste tecido, sendo os macrófagos o tipo celular mais abundante que se infiltra e se acumula no TAB (BRESTOFF; ARTIS, 2015; LU *et al.*, 2019).

Por outro lado, a hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos observadas na obesidade superam a capacidade de vascularização do tecido adiposo em expansão, resultando em hipóxia tecidual crônica, morte celular, recrutamento de macrófagos pró inflamatórios e deposição de tecido

fibrótico (HALBERG *et al.*, 2009; SUN *et al.*, 2013; HILL; REID BOLUS; HASTY, 2014; KLÖTING; BLÜHER, 2014; MICHAILEDOU, 2019). A fibrose se desenvolve através da remodelação da matriz extracelular e altera a plasticidade e a função metabólica tecidual (MARCELIN *et al.*, 2019).

Para eliminar os adipócitos mortos, os macrófagos infiltram o tecido adiposo e amplificam uma resposta inflamatória local através da produção de IL-6 e TNF- $\alpha$  (FUJISAKA *et al.*, 2013). Uma mudança no número de macrófagos anti-inflamatórios semelhante a M2 para macrófagos pró-inflamatórios semelhante a M1 é considerada um dos principais contribuintes para a inflamação na obesidade, uma vez que os macrófagos semelhantes a M1 correlacionam-se com a resistência à insulina (LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007). Ainda, os adipócitos hipertrofiados secretam quantidades aumentadas de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, IL-8, MCP-1, que cursam com ativação e atração de células imunológicas, mantendo assim um estado de inflamação crônica (MAKKI; FROGUEL; WOLOWCZUK, 2013).

Além do papel da leptina na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético, a hiperleptinemia está correlacionada com respostas pró-inflamatórias e com o estado sub inflamatório crônico observado na obesidade (LA CAVA; MATARESE, 2004). Por um lado, a leptina aumenta a produção de citocinas inflamatórias e, por outro, citocinas como IL-6 e TNF- $\alpha$  promovem também a produção de leptina pelo tecido adiposo. O aumento da resistência à leptina associado a altos níveis de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias pode contribuir para a redução da oxidação lipídica em órgãos sensíveis à insulina, levando ao acúmulo de lipídios (lipotoxicidade) e à resistência insulínica. Neste cenário, indivíduos obesos apresentam maior secreção de adipocinas pró inflamatórias e menor das anti-inflamatórias, caracterizando a obesidade como uma inflamação crônica que causa grande impacto em diversas funções corporais e ocasiona o desenvolvimento de diversas doenças (ESTEGHAMATI *et al.*, 2009; ZHANG; ZHANG, 2010; MRAZ; HALUZIK, 2014; MANCUSO, 2016).

Em indivíduos magros, respostas imunológicas metabolicamente benéficas protegem contra o ganho de peso e resistência insulínica através de efeitos diretos nos adipócitos, em contrapartida, em indivíduos obesos essas vias estão desreguladas e os adipócitos e outros

fatores iniciam uma inflamação deletéria que prejudica o metabolismo da glicose. Embora se saiba que fatores genéticos e ambientais possuem influência no desenvolvimento da obesidade, uma compreensão mais detalhada de como os sistemas imunológico e metabólico interagem para apoiar a homeostase metabólica é fundamental para a criação de novas estratégias de tratamento e prevenção dessa enfermidade (BRESTOFF; ARTIS, 2015).

## **2.5 - Doenças associadas à obesidade**

Transtornos associados à obesidade podem ser metabólicos devido ao quadro de inflamação crônica mediado pelo tecido adiposo ou mecânicos devido ao aumento da sobrecarga sobre os sistemas osteoarticular, cardiovascular e respiratório. Geralmente possuem curso crônico progressivo, diminuindo a expectativa e qualidade de vida dos animais (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017; KEALY *et al.*, 2002).

### **2.5.1 - Dislipidemias**

Dentre as alterações metabólicas importantes destacam-se as dislipidemias que são desordens no metabolismo lipídico comuns em cães, sendo o termo hiperlipidemia referente ao aumento de lipídios no sangue, como de triglicerídeos (hipertrigliceridemia) e/ou de colesterol (hipercolesterolemia) (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017).

A determinação da concentração sérica de colesterol e triglicerídeos (TGLs) é ainda a avaliação bioquímica mais utilizada para determinar anormalidades do metabolismo lipídico na prática clínica e suas mensurações plasmáticas são um reflexo indireto das lipoproteínas circulantes, fornecendo uma avaliação da sua homeostase durante uma doença (JOHNSON, 2005).

#### **2.5.1.1 - Triglicerídeos**

Dentro da fisiologia e do metabolismo de lipídios, os TGLs representam o principal componente lipídico da gordura dietética e dos depósitos de gordura dos animais, são formados pela união de três ácidos graxos a uma molécula de glicerol, cujas três hidroxilas (grupo –OH) ligam-se aos radicais carboxílicos dos ácidos graxos (DIAZ GONZALEZ; SILVA, 2017).

A principal função dos TGLs é servir como reserva de energia. Após a alimentação, a enzima lipase lipoproteica (LPL) presente na superfície endotelial vascular degrada os TGLs circulantes na corrente sanguínea, quebra suas ligações ésteres liberando glicerol e AGLs para que eles entrem nos tecidos periféricos ou extra-hepáticos e assim, sejam armazenados ou utilizados. Esta enzima está mais ativa no período pós prandial, estimulada pela insulina, também alta nessa fase, com o objetivo de recarregar o organismo de energia (WANG; HARTSUCK; MCCONATHY, 1992; PIRAHANCHI; ANORUO; SHARMA, 2023).

### **2.5.1.2 - Colesterol**

O colesterol é um lipídio constituído por um álcool policíclico de cadeia longa, denominado esteroide. Componente abundante da membrana plasmática de células eucarióticas, desempenha papel essencial na manutenção da integridade e fluidez da membrana celular, além de regular sua permeabilidade. É precursor para a síntese de substâncias vitais para o organismo, como hormônios esteróides, ácidos biliares e vitamina D (ZAMPELAS; MAGRIPLIS, 2019; HUFF; BOYD; JIALAL, 2023).

A maior parte do colesterol presente no organismo é sintetizada no fígado, e pequenas quantidades nos intestinos, glândulas adrenais e gônadas, sendo apenas uma parte adquirida pela ingestão de alimentos de origem animal. Todavia, como forma de contrabalancear uma alta ingestão de alimentos ricos em colesterol, ocorre uma redução na produção hepática (VUČIĆ; CVETKOVIĆ, 2015; HUFF; BOYD; JIALAL, 2023).

As flutuações nos níveis circulantes de colesterol sob condições fisiológicas são controladas por uma série de mecanismos envolvendo sua síntese, absorção e remoção dos tecidos periféricos. Logo, os níveis séricos de colesterol dependem não apenas da quantidade de colesterol fornecido pela dieta e sintetizado pelo organismo, mas também da sua remoção, absorção celular e conversão em outras moléculas, como ácidos biliares e hormônios esteróides (VUČIĆ; CVETKOVIĆ, 2015).

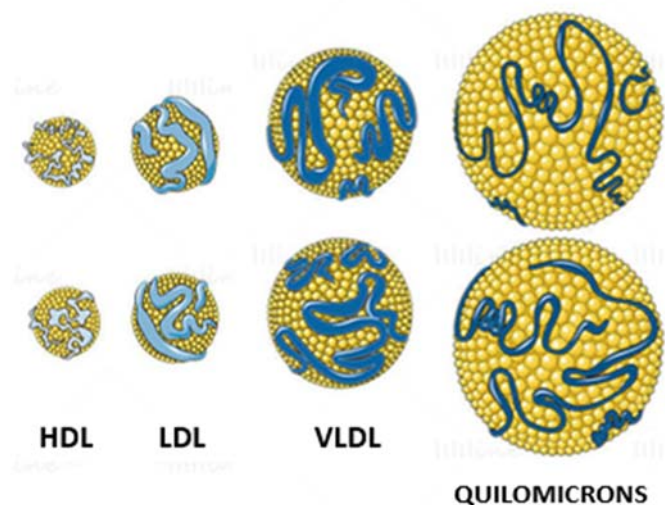
### **2.5.1.3 - Lipoproteínas e hiperlipidemias**



Para circularem na corrente sanguínea e fluidos extracelulares, os lipídios se encontram associados a lipoproteínas, estruturas esféricas compostas por um núcleo hidrofóbico contendo lipídios (TGLs e/ou ésteres de colesterol) e uma camada externa anfipática (hidrofóbica e hidrofílica) de fosfolipídios, colesterol livre e proteínas (XENOULIS; STEINER, 2010; JUAREZ CASSO; FARZAM, 2022; AHMED; SHAH; AHMED, 2023).

A fração protéica das lipoproteínas é composta por apoproteínas, que desempenham um papel importante na facilitação do transporte lipídico, manutenção da integridade estrutural e ativação enzimática (XENOULIS; STEINER, 2010; FEINGOLD, 2021; COMBEAUD; TOUITOU; BRET, 2022). Quanto às suas características físicas e químicas, as lipoproteínas diferem em tamanho, densidade e composição. Em cães, podem ser divididas com base na sua densidade em quatro classes principais: (1) quilomícrons, (2) lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), (3) lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e (4) lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Figura 1) (MALDONADO *et al.*, 2001).

**Figura 1:** Estrutura de diferentes classes de lipoproteínas: HDL, LDL, VLDL e quilomícron. Em amarelo, representação das moléculas de colesterol não esterificado, em azul representação das apoproteínas. VLDL: *very low density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*.



Fonte: <https://lillline.com/pt/lipoproteins-type-vector>.

A proporção de lipídios e proteínas confere a densidade das lipoproteínas, quanto maior o conteúdo de lipídios, menor é a sua densidade (XENOULIS; STEINER, 2010; DIAZ GONZALEZ; SILVA, 2017; COMBEAUD; TOUITOU; BRET, 2022) (Tabela 1).

Os quilomícrons são as lipoproteínas com maior conteúdo lipídico e menor densidade, sintetizadas no retículo endoplasmático dos enterócitos do intestino delgado. São formados por 80 a 95% de TGLs de origem alimentar, pequena quantidade de colesterol livre, fosfolipídios e 1 a 2% de proteínas. Estão envolvidos no transporte de TGLs e colesterol da dieta para os tecidos periféricos e fígado, e o seu tamanho pode variar de acordo com a quantidade de gordura ingerida, portanto, refeições ricas em gordura levam à formação de grandes partículas de quilomícrons devido ao aumento de TGLs transportados, enquanto no estado de jejum essas partículas são menores (FEINGOLD, 2021; AHMED; SHAH; AHMED, 2023).

**Tabela 1:** Características das principais lipoproteínas plasmáticas caninas. VLDL: *very low density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*

Lipoproteína	Principal lipídio	Apoproteína	Tamanho (nm)	Densidade (g/ml)
Quilomícron	triglicerídeo dietético	B, C	75-1200	< 0,96
VLDL	triglicerídeo endógeno	B, C, E	30-80	0,93- 1,006
LDL	Ésteres de colesterol e fosfolipídios	B	18-25	1,019-1,087
HDL	Ésteres de colesterol e fosfolipídios	A, C, E	10-35	1,025- 1,100

Fonte: XENOULIS; STEINER (2010).

As lipoproteínas VLDL são moléculas grandes, porém menores que os quilomícrons, sintetizadas no fígado e ricas em TGLs. Compostas por aproximadamente 90% de lipídios e 10% de proteínas, tem como função transportar os TGLs e o colesterol produzidos no fígado para os tecidos periféricos como o adiposo, cardíaco e muscular, locais onde serão estocados ou utilizados como fontes de energia (JUAREZ CASSO; FARZAM, 2022).

A remoção dos TGLs da VLDL pelo tecido muscular e adiposo sob ação da LPL resulta na formação das lipoproteínas LDL. São lipoproteínas de baixa densidade, pequenas e ricas em

colesterol. A LDL transporta a maior parte do colesterol que está na circulação para tecidos periféricos, sua função básica é fornecer colesterol às células por endocitose mediada por receptor, onde ele exerce funções fisiológicas, como para a produção de hormônios esteróides, para compor membranas celulares e no metabolismo hepático. A apoproteína predominante é a B-100 (VUČIĆ; CVETKOVIĆ, 2015).

As lipoproteínas HDL são partículas pequenas, sintetizadas no fígado e intestino, compostas majoritariamente por proteínas, e podem ser subdivididas em HDL1 (presente apenas nos cães), HDL2 e HDL3. Desempenham um papel importante no transporte reverso do colesterol, removendo-o dos tecidos periféricos e redirecionando-o para o fígado, local onde será novamente metabolizado ou excretado pela bile, conferindo a essa lipoproteína de alta densidade uma potente propriedade antiaterogênica (FEINGOLD, 2021; BAILEY; MOHIUDDIN, 2022).

As partículas HDL possuem também propriedades antioxidante, anti-inflamatória, anti trombótica e antiapoptótica, o que pode contribuir para sua capacidade de inibir a aterosclerose (PIRILLO; CATAPANO; NORATA, 2019). Além disso, estudos mostram a capacidade da HDL em melhorar a função endotelial e reduzir a inflamação devido a sua capacidade de regular a diferenciação, proliferação, migração, sobrevivência e função de muitos tipos celulares (BONACINA *et al.*, 2021), favorecer a integridade e funcionalidade de barreiras endoteliais e estimular a angiogênese (ROBERT; OSTO; VON ECKARDSTEIN, 2021), estimular a síntese e secreção de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas, bem como a captação de glicose pelos adipócitos e miócitos (MANANDHAR; COCHRAN; RYE, 2020).

A lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), enzima plasmática que esterifica o colesterol, é a responsável pela síntese e maturação das HDL circulantes, e desempenha notável papel no transporte reverso do colesterol. Atua nas moléculas de HDL para converter o colesterol livre em ésteres de colesterol, fazendo com que o mesmo migre para o núcleo da HDL, mantendo assim o influxo de colesterol livre das células para a molécula de HDL (JOHNSON, 2005).

Em humanos, uma enzima adicional, a proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) também está envolvida no metabolismo lipídico. O papel desta enzima é transferir os TGLs das VLDLs e dos quilomícrons para a HDL2; e ésteres de colesterol de HDL2 para VLDL e LDL

(JOHNSON, 2005). A atividade da CETP não foi documentada em cães (TSUTSUMI; HAGI; INOUE, 2001). Como resultado, as moléculas caninas de HDL2 continuam a adquirir ésteres de colesterol produzidos pela LCAT, levando à formação de moléculas únicas de HDL1. Logo, a incidência de doenças ateroscleróticas é menor em cães em comparação com humanos (BAUER, 2004; JOHNSON, 2005; XENOULIS; STEINER, 2010).

No contexto das desordens do metabolismo lipídico, considera-se que a hipertrigliceridemia em cães ocorre com frequência. A forma primária é uma condição menos comum e geralmente está associada a certas raças, como schnauzer miniatura e beagles, devido a distúrbio hereditário no metabolismo das lipoproteínas; enquanto a forma secundária, mais comum, está relacionada a outras doenças como endocrinopatias (hipotireoidismo, síndrome de Cushing, diabetes mellitus), pancreatite, colestase, nefropatia com perda de proteínas, obesidade e dietas ricas em gordura (XENOULIS; STEINER, 2015).

Possíveis complicações da hipertrigliceridemia incluem hepatopatia vacuolar, mucocele biliar, pancreatite, RI (XENOULIS; STEINER, 2010; XENOULIS *et al.*, 2011), alterações oculares como humor aquoso lipêmico, lipemia *retinalis* e ceratopatia lipêmica (CRISPIN, 2002; LAPŠANSKÁ; BALICKA; TRBOLOVÁ, 2023), aterosclerose (HESS; KASS; VAN WINKLE, 2003), convulsões, acidente vascular cerebral e outras neuropatias, fazendo com que essa condição clínica mereça uma abordagem diagnóstica sistemática e tratamento adequado (VITALE; OLBY, 2007; EVEREST; CASTILLO; GAITERO, 2020; DE SALES *et al.*, 2021).

A hipercolesterolemia também é comumente diagnosticada na rotina clínica canina, é classificada como primária, mais frequente em cães da raça pastor de shetland (SATO *et al.*, 2000), doberman pinscher e rottweiler (PASQUINI; LUCHETTI; CARDINI, 2008), ou como secundária a outras doenças, semelhante à hipertrigliceridemia.

Em seres humanos a hipercolesterolemia está intimamente correlacionada com maior risco de infarto do miocárdio e doença cardiovascular aterosclerótica, levando a altas taxas de morbidade e mortalidade na população (MORTENSEN; NORDESTGAARD, 2020). Por outro lado, em cães, o predomínio da lipoproteína HDL circulante ao invés de LDL como em humanos, os tornam mais resistentes ao desenvolvimento de aterosclerose (BAUER, 2004).

No entanto, a aterosclerose espontânea associada a hipercolesterolemia foi reportada em cães, assim como em endocrinopatas diagnosticados com hipotireoidismo e diabetes mellitus. Em estudos prévios, foi elucidado que as frações lipoprotéicas dos cães sofrem alterações quando estes apresentam obesidade e síndrome de Cushing. Tais achados incitam investigações mais detalhadas na veterinária e mostram a importância de diagnosticar e tratar alterações no perfil lipídico dos cães, sobretudo nos obesos e endocrinopatas, mais sujeitos a alterações metabólicas e possivelmente a quadros ateroscleróticos (LIU *et al.*, 1986; KAGAWA *et al.*, 1998; SOTTIAUX, 1999; HESS; KASS; VAN WINKLE, 2003; JERICÓ *et al.*, 2009; MORI *et al.*, 2011; USUI; YASUDA; KOKETSU, 2015).

Para além da função fisiológica da lipoproteína VLDL, em seres humanos, evidências apoiam seu papel em processos patológicos como aterosclerose na síndrome metabólica, citotoxicidade miocárdica, doença coronariana, níveis elevados em endocrinopatias, estímulo à produção de aldosterona e consequente hipertensão, neuroinflamação e disfunção cognitiva (HUANG; LEE, 2022). Desse modo, deve ser atribuída atenção em cães que apresentam alteração no perfil lipídico, sobretudo, cães com sobrepeso e obesos, visto que estes podem apresentar aumento sérico de VLDL e TGLs (USUI; YASUDA; KOKETSU, 2015).

Altos níveis de LDL no sangue estão fortemente associados com aumento do risco de aterosclerose e processos inflamatórios em pessoas, sendo a lipoproteína LDL amplamente chamada “colesterol ruim” (PACKARD; CASLAKE; SHEPHERD, 2000; MORTENSEN *et al.*, 2023). A oxidação de LDL, processo complexo que afeta tanto a apoproteína B-100 quanto os lipídios, é uma hipótese da aterogênese e sugere que o acúmulo de LDL oxidada na parede de vaso sanguíneo é um evento precoce na promoção e progressão da doença, através de mecanismos imunológicos e inflamatórios (VUČIĆ; CVETKOVIĆ, 2015; FEINGOLD, 2021).

Neste cenário, em 2011, Mori e colaboradores, determinaram as alterações no perfil lipoprotéico de cães e a influência da idade e escore de condição corporal desses animais. Cães obesos com menos de 8 anos de idade não apresentaram alterações, no entanto, os obesos com mais de 8 anos apresentaram diminuição significativa de HDL2 e HDL3 e aumento concomitante de VLDL e LDL, mostrando que a obesidade e a idade avançada são importantes fatores a serem considerados na investigação de alterações no perfil lipídico dos animais.

Mesmo fora do contexto da obesidade, Xenoulis *et al.* (2011) buscaram associar as alterações no perfil lipídico com RI e estudaram cães schnauzers, raça predisposta a dislipidemia primária (MORI *et al.*, 2010). Os cães foram divididos em dois grupos, com base na concentração sérica de TGLs, sem diferença na média de peso entre os grupos. A concentração média de insulina sérica e índice HOMA-IR foram significativamente superiores em cães hipertrigliceridêmicos do que em cães controle, indicando que o aumento nos níveis de TGLs séricos está associado à RI, independente da obesidade estar presente.

### **2.5.2 - Distúrbios osteoarticulares**

A obesidade em cães é considerada fator de risco para desenvolvimento e progressão de doenças osteoarticulares devido à sobrecarga nas articulações dos joelhos, quadril, cotovelos e coluna vertebral, além das alterações inflamatórias decorrentes da liberação de adipocitocinas pelo tecido adiposo, como a leptina (MARSHALL *et al.*, 2009).

Evidências sugerem que a leptina tem um efeito prejudicial na cartilagem articular e um papel na patogênese da osteoartrite (DUMOND *et al.*, 2003; GUALILLO, 2007). Em seres humanos, levantou-se a hipótese de que a osteoartrite é uma doença metabólica causada por fatores sistêmicos e locais, inclusive metabolismo lipídico alterado. Pessoas com distúrbio osteoarticular avançado dos joelhos e do quadril apresentaram níveis significativamente aumentados de leptina no líquido sinovial. Também, a leptina teve um efeito prejudicial na proliferação de condrócitos e induziu a produção de IL-1 $\beta$  e a expressão de metaloproteinases (MMP-9 e MMP-13), além da expressão do RNA mensageiro da leptina nas cartilagens afetadas ter sido correlacionada com o índice de massa corporal dos pacientes (SIMOPOULOU *et al.*, 2007).

Cães obesos apresentaram níveis elevados de marcadores de doença articular mesmo sem sinal clínico evidente de claudicação, o que pode ser um indicador precoce de osteoartrite (YAMKA; FRIESEN; FRANTZ, 2006). Ainda, a obesidade quadruplicou o risco de ruptura do ligamento cruzado cranial em cães (ADAMS *et al.*, 2011).

A redução do peso corporal deve ser vista como uma modalidade de tratamento importante para distúrbios osteoarticulares em cães, pois além da melhora da inflamação sistêmica crônica de

baixo grau, estes animais apresentam redução significativa da claudicação após perda de peso moderada, em torno de 6 a 8% do peso vivo (MARSHALL *et al.*, 2010).

### 2.5.3 - Doenças cardiovasculares e respiratórias

A combinação de obesidade, RI, dislipidemia e hipertensão arterial configura a síndrome metabólica em humanos e desempenha um papel importante na fisiopatologia da disfunção cardíaca relacionada à obesidade, que inclui disfunção sistólica, diastólica e endotelial vascular independente de doença arterial coronariana (KENCHAI AH *et al.*, 2002; ROBERTS; CLARK; WITTE, 2009; POWELL-WILEY *et al.*, 2021). Além disso, pessoas obesas apresentam alterações cardíacas estruturais, incluindo aumento da massa ventricular esquerda e hipertrofia (ORHAN *et al.*, 2010).

Em cães obesos, estudos apontam disfunção cardiovascular com aumento da pressão arterial sistólica, da espessura da parede ventricular e do septo interventricular esquerdos em comparação com os cães com peso normal (PIANTEDOSI *et al.*, 2016), além de alterações na estrutura e função cardíaca, associados à RI, hiperlipidemia, hipoadiponectinemia e concentrações aumentadas de marcadores inflamatórios (TROPF *et al.*, 2017).

De Marchi *et al.* (2018) verificaram que cães obesos submetidos a um programa de perda de peso apresentaram redução significativa da pressão arterial. Em outro estudo, parâmetros cardíacos também foram avaliados após perda de peso, e, além da diminuição na pressão arterial sistêmica, observou-se também reversão de alteração cardíaca estrutural, como hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo em cães com peso superior a 30 kg, o que sugere que essas alterações possam ser reversíveis após o emagrecimento (NETO *et al.*, 2010).

Na medicina, evidências apontam o acúmulo de gordura visceral como fator de risco para doenças cardiovasculares (NASIR *et al.*, 2005; POLETTI *et al.*, 2018), elucidação que pode ser extrapolada para a veterinária, pois cães obesos com aumento da gordura visceral apontada por aumento da gordura intra-abdominal via tomografia computadorizada e concomitante aumento da circunferência abdominal, são mais predispostos ao desenvolvimento de doença cardíaca (THENGCHAI SRI *et al.*, 2014).

Além disso, a obesidade interfere negativamente na função cardiopulmonar antes e após o exercício. Cães obesos apresentaram intolerância progressiva à caminhada, frequência cardíaca mais alta e saturação de oxigênio no sangue significativamente menor do que cães magros, com base na oximetria de pulso (MANENS *et al.*, 2014). Em outro estudo, a limitação do fluxo de ar na fase expiratória da respiração durante a hiperpneia também foi observada em cães obesos, sugerindo que esta limitação nesses pacientes seja dinâmica. Tais achados justificam estudos adicionais para investigar a obesidade, a inflamação, e a hiperlipidemia como potenciais fatores contribuintes para alteração da função cardiovascular em cães, assim como ocorre em humanos (BACH *et al.*, 2007).

#### **2.5.4 - Neoplasias**

A associação entre a obesidade e a predisposição para tipos específicos de câncer e suas complicações vem sendo alvo de estudos tanto na medicina quanto na veterinária, visto que ambas as doenças apresentam aumento da incidência nas últimas décadas (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019; SINGH *et al.*, 2021).

A obesidade é considerada um grave problema de saúde que influencia o desenvolvimento e o prognóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (KEY; VERKASALO; BANKS, 2001). Em humanos, um índice de massa corporal (IMC) elevado, RI e baixos níveis de HDL são fatores de risco para carcinoma inflamatório mamário (CHANG; BUZDAR; HURSTING, 1998; SCHAIRER *et al.*, 2020), que tem prognóstico desfavorável tanto em mulheres (HANCE *et al.*, 2005) quanto em cadelas (MARCONATO *et al.*, 2009).

Muitas pesquisas ainda tentam desvendar o mecanismo exato pelo qual a obesidade influencia o desenvolvimento e o prognóstico do câncer de mama humano. Vários fatores secretados e expressos pelos adipócitos, incluindo aromatase, leptina, adiponectina, estrógeno e IGF-1, têm sido apontados (ZIMTA *et al.*, 2019), assim como a adiposidade visceral e as suas implicações metabólicas como a hiperinsulinemia e a RI (AGURS-COLLINS; ROSS; DUNN, 2019).

Alguns estudos sobre a relação entre obesidade e câncer em cães foram conduzidos. Em cadelas, verificou-se que a idade média de desenvolvimento do câncer de mama foi menor naquelas com sobrepeso ou obesidade do que nas que se apresentavam com peso ideal, e a



invasão linfática de células neoplásicas foi observada com maior frequência no grupo de animais obesos. Menor expressão de adiponectina e aumento do número de macrófagos em indivíduos com sobrepeso ou obesos foram significativamente correlacionados com fatores relacionados a prognóstico desfavorável, como alto grau histológico, invasão linfática e presença de metástase (LIM *et al.*, 2015). Também, entre cadelas castradas, a obesidade desenvolvida no início da vida pode aumentar o risco de desenvolver tumores na glândula mamária, sugerindo que fatores nutricionais podem ter importância etiológica no câncer de mama canino (SONNENSCHNEIN *et al.*, 1991; PÉREZ ALENZA *et al.*, 1998).

Glickman *et al.* (1989) investigaram a relação entre exposição a produtos químicos e inseticidas, obesidade e carcinoma de células transicionais de ocorrência natural. Por meio de entrevistas e questionários, investigaram a composição corporal dos cães um ano antes do diagnóstico e se eles estavam expostos a tais fatores. Observaram que o risco de desenvolver câncer na bexiga era maior em cães obesos, independentemente da exposição a inseticidas tópicos. Da mesma forma, uma maior prevalência de cães com excesso de peso e mastocitomas parece indicar uma influência prejudicial da obesidade no desenvolvimento deste tipo de câncer (WEETH *et al.*, 2007).

Os distúrbios inflamatórios, endócrinos e metabólicos desencadeados pela obesidade são mecanismos sinérgicos que podem promover a carcinogênese e são alvos de estudos para melhor entendimento dos mais variados tipos de câncer que acometem os animais. Embora o papel da obesidade na carcinogênese não seja totalmente compreendido, a interligação entre o estado inflamatório crônico de baixo grau e o microambiente tumoral é citado como um dos mecanismos possíveis. Esta relação ocorre devido a secreção de numerosos fatores inflamatórios e recrutamento de células imunes, eventos descritos para ambos os processos patológicos (IYENGAR *et al.*, 2016 ; WANG *et al.*, 2019; MARCHI *et al.*, 2022).

### **2.5.5 - Disfunção metabólica relacionada à obesidade - DMRO**

Em medicina, a síndrome metabólica (SM) representa um conjunto de anormalidades que incluem hipertensão, obesidade abdominal, RI e dislipidemia aterogênica (níveis reduzidos de lipoproteína HDL), e está fortemente associada a um risco aumentado de desenvolvimento de diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica e não aterosclerótica em seres humanos. A

condição reflete o sedentarismo, a supernutrição e o excesso de adiposidade, e trata-se de um dos distúrbios mais investigados nas últimas décadas, particularmente devido a suas complicações a longo prazo (ALBERTI *et al.*, 2009; LEROITH, 2012; ROCHLANI *et al.*, 2017).

Os mecanismos patogênicos são complexos e ainda precisam ser totalmente elucidados, envolve fatores genéticos e adquiridos que contribuem para a via final da inflamação. Foi demonstrado que a adiposidade visceral é o gatilho primário para a maioria das vias envolvidas, enfatizando a alta ingestão calórica como um importante fator causal. O estado pró inflamatório do paciente obeso, envolvendo a liberação de adipocinas pelo tecido adiposo visceral, níveis mais elevados de leptina e menores de adiponectina e disfunção endotelial, estão diretamente associados ao desenvolvimento de RI, SM e suas repercussões (WALLACE *et al.*, 2001; OUCHI *et al.*, 2003; ESPOSITO; GIUGLIANO, 2004; WISSE, 2004; SAELY *et al.*, 2008; SHIBATA; OUCHI; MUROHARA, 2009; MATSUZAWA; FUNAHASHI; NAKAMURA, 2011).

Na medicina, a inclusão do paciente como portador de SM se deve à presença de pelo menos três dos cinco fatores de risco: triglicérides  $\geq 150$ mg/dL; HDL-colesterol  $< 40$ mg/dL em homens ou  $50$ mg/dL em mulheres; pressão arterial sistólica  $\geq 135$  mmHg e diastólica  $\geq 85$  mmHg; glicose plasmática  $\geq 100$  mg/dL e aumento da circunferência abdominal (ZIMMET *et al.*, 1999; ALBERTI *et al.*, 2009).

Em veterinária, a SM em equinos também está bem descrita, sendo que a obesidade, adiposidade regional, RI, hipertrigliceridemia, hiperleptinemia, inflamação sistêmica e hipertensão arterial sazonal são as alterações utilizadas para diagnóstico, todas consideradas importantes fatores de risco para laminite e disfunção reprodutiva (FRANK *et al.*, 2010).

Uma modificação desses critérios utilizados para a SM humana foi proposta para ser empregada em cães, utilizando o termo “disfunção metabólica relacionada à obesidade canina” (DMRO). Diferentes parâmetros e valores de corte para a caracterização da síndrome no cão foram definidos, visando produzir um método adaptado e mais prático. Logo, os critérios sugeridos para cães são o aumento da adiposidade corporal estimada através do ECC superior ou igual a 7, numa escala de 1 a 9 pontos descrita por Laflamme (1997), com a associação de pelo menos

mais dois parâmetros a seguir: 1) triglicerídeos >200 mg/dL (2,3 mmol/L), 2) colesterol total >300 mg/dL (7,8 mmol/L), 3) pressão arterial sistólica >160 mmHg, 4) glicose plasmática >100 mg/dL (5,6 mmol/L) ou diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* tipo 2 (TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012b).

Para determinarem a significância da DMRO, Tvarijonaviciute *et al.* (2012b) avaliaram outros parâmetros em dois grupos de cães obesos subdivididos quanto à presença ou ausência de DMRO. Os níveis de adiponectina e os de insulina foram significativamente menores e maiores respectivamente no grupo classificado como DMRO, e ambos foram negativamente correlacionados entre si. Este achado é semelhante ao descrito na literatura sobre SM humana, visto que os níveis plasmáticos de adiponectina foram inversamente relacionados aos fatores de risco da SM (XYDAKIS *et al.*, 2004).

A adiponectina, apresenta ação potencial anti-inflamatória e efeito insulina sensibilizante, além de propriedades antiaterogênicas, logo, a relação entre as suas concentrações plasmáticas e o desenvolvimento da RI são relevantes, visto que seus níveis estão diminuídos em indivíduos com obesidade, SM e doenças cardiovasculares (ZIEMKE; MANTZOROS, 2010; BALSAN *et al.*, 2015).

## **2.6 - Resistência insulínica e obesidade**

A resistência insulínica (RI) é definida como a ineficiência da insulina plasmática, em concentrações usuais, em promover adequada captação de glicose pelos tecidos alvo como fígado, músculo e tecido adiposo. A RI prejudica a metabolização da glicose resultando em aumento compensatório na produção de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas e em hiperinsulinemia (FREEMAN; ACEVEDO; PENNINGS, 2023).

A insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células  $\beta$ -pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. Atua em inúmeros locais das vias metabólicas dos carboidratos, gorduras e proteínas. O efeito resultante das ações da insulina é a redução das concentrações séricas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, e promoção da conversão intracelular desses compostos em suas formas de armazenamento:

glicogênio, triglicerídeos (TGLs) e proteínas, conferindo a esse hormônio uma atividade anabólica importante (KLEIN, 2021).

Os eventos que ocorrem após a ligação da insulina ao seu receptor são específicos e estritamente regulados. O receptor protéico de superfície celular para a insulina possui atividade tirosina-quinase intrínseca, capaz de se autofosforilar em múltiplos resíduos de tirosina. O resultado é a ativação da proteína quinase do receptor e consequente fosforilação em tirosina de vários substratos. Logo, a insulina usa a fosforilação e as interações proteína-proteína como ferramentas essenciais para transmitir a sinalização intracelular e promover translocação de vesículas contendo transportadores de glicose (GLUT4) do *pool* intracelular para a membrana plasmática, promovendo a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, a ativação da síntese de glicogênio e de proteínas, e a transcrição de genes específicos (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; KLEINRIDDERS, 2022).

No período pós prandial, após alta ingestão de carboidratos, trata-se do principal hormônio estimulador da lipogênese ao aumentar a captação de glicose nas células adiposas, bem como pela ativação de duas vias enzimáticas, a desfosforilação da piruvato desidrogenase e a conversão da acetil-CoA carboxilase (ACC) (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; KLEINRIDDERS, 2022).

Nos tecidos periféricos, a captação de lipídios também é regulada pela insulina, que estimula a produção e liberação da lipase lipoproteica (LPL) pelas células endoteliais. A LPL promove hidrólise de TGLs em ácidos graxos, que são permeáveis à membrana celular e podem ser absorvidos pelos adipócitos para serem reesterificados e armazenados, nas células musculares são oxidados para obtenção de energia (LEAVENS; BIRNBAUM, 2011).

A literatura consultada, tanto médica quanto veterinária, elucidada a interligação da obesidade, hiperlipidemia e RI e vários mecanismos hipotéticos são discutidos. Maiores quantidades circulantes de ácidos graxos não esterificados, TNF- $\alpha$ , hormônios e citocinas pró-inflamatórias liberadas pelo tecido adiposo podem levar a alterações nas etapas iniciais e intermediárias da cascata de sinalização da insulina, principalmente na fosforilação do receptor insulínico e na ativação da enzima fosfoinositídeo-3-quinase (PI-3K), resultando em deficiências na translocação do transportador de glicose GLUT4 e sua posterior inserção na membrana

plasmática, prejudicando a captação de glicose pelo músculo esquelético, a supressão da gliconeogênese e glicogenólise hepática, além de aumentar a lipogênese, desencadeando RI e alterações metabólicas (SHEPHERD; KAHN, 1999; BAILHACHE *et al.*, 2003a; SESTI, 2006; TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006; STEARS *et al.*, 2012; CASTRO *et al.*, 2014; RAMOS; CASTILLO, 2020; WONDMKUN, 2020; FRYK *et al.*, 2021).

Em cães, vários estudos apontam a obesidade como causa de alterações na liberação e ação da insulina, no entanto, a progressão para o quadro de diabetes *mellitus* ainda precisa ser mais estudada (KAIYALA *et al.*, 1999; LERAY *et al.*, 2008; KIL; SWANSON, 2010; VERKEST *et al.*, 2011).

Em estudo realizado em cães, após indução de obesidade nos animais com superalimentação por sete meses, observou-se diminuição da sensibilidade insulínica, aumento nas concentrações plasmáticas de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), TNF $\alpha$  e ácidos graxos não esterificados (NEFA), alterações relacionadas com RI (GAYET *et al.*, 2004).

Níveis elevados de glicose, insulina, IGF-1 e peptídeo semelhante a glucagon 1 também foram observados em cães obesos, sugerindo sinais de RI. Após o emagrecimento, observou-se redução dos níveis de glicose e insulina, indicando que a perda de peso pode corrigir problemas relacionados ao metabolismo da glicose (YAMKA; FRIESEN; FRANTZ, 2006). Nesse mesmo estudo, os cães obesos também apresentavam alteração no perfil lipídico, achado frequentemente associado à RI tanto em cães quanto em seres humanos (HOWARD, 1999; BAILHACHE *et al.*, 2003a, 2003b; SERISIER *et al.*, 2008; YAZICI; SEZER, 2017; BJORNSTAD; ECKEL, 2018).

Também, o aumento da concentração sérica de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, assim como a leptina, vem sendo citados na literatura como possível causa de RI em pacientes caninos obesos. Portanto, a necessidade de estudos para compreender o papel inflamatório das substâncias liberadas pelo tecido adiposo e suas repercussões no metabolismo da glicose é de grande importância, não só na veterinária como na medicina, visando prevenir doenças metabólicas crônicas (GAYET *et al.*, 2004; BERGMAN *et al.*, 2007; CORTESE; TERRAZZANO; PELAGALLI, 2019)

### 2.6.1 - Avaliação da resistência insulínica por meio de índices HOMA

O índice HOMA (*homeostatic model assessment*) foi proposto por Matthews *et al.* (1985) para prever a sensibilidade insulínica e a capacidade funcional das células  $\beta$ -pancreáticas em seres humanos através do *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) e *Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function* (HOMA-B) respectivamente, utilizando um modelo matemático com as medidas da glicemia e da insulina em jejum.

Existem dois tipos de HOMA, o linear e o não linear. O HOMA linear é calculado através de fórmulas com base na determinação da insulinemia e glicemia basal. Uma vez que a concentração de glicose e insulina basal é determinada por uma alça de retroalimentação, pode-se calcular os dois índices de acordo com as seguintes equações: **HOMA-IR** = insulina em jejum x glicemia / 22,5 e **HOMA-B** = 20 x insulina em jejum / (glicemia – 3,5), sendo a glicemia em mmol/L e a insulina em  $\mu$ U/mL (MATTHEWS *et al.*, 1985). Outra forma de cálculo, o HOMA não linear, é realizado usando o programa *HOMA calculator*® (versão 2.2.2, Universidade de Oxford, Reino Unido) (LEVY; MATTHEWS; HERMANS, 1998).

Estes índices têm sido amplamente utilizados para avaliação da RI em humanos (DINIZ *et al.*, 2020) e em animais experimentais (XIA; SNIDERMAN; CIANFLONE, 2002), e nos últimos anos também estão sendo aplicados para estudos em cães (PÖPPL *et al.*, 2009; VERKEST *et al.*, 2010; XENOULIS *et al.*, 2011; DE MARCHI, 2016; GONZLEZ-VILLAR; PÉREZ-BRAVO, 2022) e gatos (APPLETON; RAND; SUNVOLD, 2005), e provou ser útil para detecção precoce de RI em estudos populacionais e na prática clínica, pois é simples de determinar e requer apenas a análise de uma única amostra de sangue (MCAULEY *et al.*, 2001).

Em análise realizada por Gonzalez-Villar e Pérez Bravo (2022), demonstrou-se que o HOMA é um bom marcador para avaliar o aumento da RI em cães obesos e pode ser utilizado para identificar pacientes com risco de alterações glicêmicas. Respondek *et al.* (2008), além de verificarem índice HOMA-IR maior em cães obesos, quando comparados com cães magros, também avaliaram o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, método ouro para avaliação da resistência insulínica periférica, confirmando a RI e a praticabilidade do método HOMA-IR.

Seja comparando cães magros e obesos ou avaliando cadelas em diferentes fases do ciclo estral e com piometra, os estudos realizados reforçam a importância dessa ferramenta para identificar RI (POPPL, 2009). Aumento significativo de HOMA-IR, do índice de massa corporal, insulina, glicose, colesterol e triglicerídeos foram documentados em cães obesos, semelhante às alterações verificadas em pacientes humanos com síndrome metabólica (VERKEST *et al.*, 2012; RAMOS; CASTILLO, 2020; GONZLEZ-VILLAR; PÉREZ-BRAVO, 2022). Ainda no contexto da obesidade, os valores de insulina e de HOMA-IR e o acúmulo de gordura visceral e subcutânea mostraram forte correlação em estudo realizado com cães obesos. Assim, o índice HOMA é considerado um marcador para avaliação de pacientes com risco de alterações glicêmicas e metabólicas (MÜLLER *et al.*, 2014).

No entanto, é importante ressaltar que o emprego do HOMA para outras espécies deve ser analisado com cautela, pois fere o propósito do modelo, o qual foi estipulado e criado para uso em humanos. Além disso, estudos epidemiológicos em medicina mostraram grande variabilidade de resultados para avaliação da RI e em veterinária, estudo não mostrou diferença estatística nos índices HOMA-IR ao avaliar cães normoglicêmicos obesos e cães diabéticos (WALLACE, LEVY, MATTHEWS, 2004; GONZLEZ-VILLAR; PÉREZ-BRAVO; 2019).

## **2.7 - Associação entre a obesidade e a homocisteína**

A homocisteína é um aminoácido sulfurado, formado no fígado a partir do metabolismo da metionina. É metabolizada por meio de duas vias: a de desmetilação, dependente de vitamina B12 e de ácido fólico, e a de transulfuração, dependente de vitamina B6, sendo que seus valores plasmáticos e urinários refletem a síntese celular (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

Na medicina, o aumento da concentração de homocisteína, além de ser um marcador sensível de deficiência de folato e vitamina B, recentemente foi reconhecido como um fator de risco para obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, doença cerebrovascular, doença hepática gordurosa não alcoólica e RI (FONSECA *et al.*, 1998; EIKELBOOM *et al.*, 1999; HOOGEVEEN *et al.*, 2000; MEIGS *et al.*, 2001; STANGER *et al.*, 2003; GULSEN *et al.*, 2005; JI *et al.*, 2013; WIEBE; FIELD; TONELLI, 2018; WANG *et al.*, 2021).

Níveis elevados de homocisteína podem induzir disfunção endotelial, aumentar a produção vascular de espécies reativas de oxigênio e diminuir a biodisponibilidade de óxido nítrico endotelial, lesões precursoras da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares (LENTZ, 2005; SCHROECKSNADEL *et al.*, 2010). Várias pesquisas também sugerem que a hiperhomocisteinemia pode estar implicada na gênese de neuropatias degenerativas, levando a quadros de declínio cognitivo e demência, como a doença de Alzheimer (MORETTI *et al.*, 2017; BHARGAVA; BHANDARI; CHOUDHURY, 2018; LUZZI *et al.*, 2022).

Em pacientes obesos, os níveis de homocisteína sérica são significativamente mais elevados em comparação com pessoas magras, independente do estado nutricional, hábito alimentar, estado de RI, histórico de doenças, uso medicamentoso ou antecedentes genéticos (MARCHESINI *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2021). A causa ainda não está clara, no entanto, a doença inflamatória crônica que caracteriza a obesidade, assim como o aumento da adiposidade visceral e a RI, estão correlacionados em vários estudos de pacientes apresentando hiperhomocisteinemia, sobretudo naqueles com elevação sérica de proteína C reativa, hiperinsulinemia, dislipidemia e SM (MARTOS *et al.*, 2006; CHUNG *et al.*, 2007; KARATELA; SAINANI, 2009; VAYÁ *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2015).

Corroborando com as evidências de que a hiperhomocisteinemia associada à dislipidemia aumenta o risco de doença cardiovascular em seres humanos (HERRMANN *et al.*, 2004; DALY *et al.*, 2009; XIAO *et al.*, 2011) e está associada ao aumento da incidência de cardiopatia crônica, bem como à gravidade da doença (HERRMANN *et al.*, 2006), estudo realizado em cães mostrou aumento significativo da homocisteína sérica em pacientes cardiopatas em comparação com animais saudáveis do grupo controle (ROSSI *et al.*, 2008). Lee *et al.* (2017) verificou que as concentrações séricas de homocisteína de cães com doença valvular de mitral foram significativamente maiores do que as dos cães controle, e foram identificadas correlações significativas entre esses valores e vários fatores de risco para insuficiência cardíaca.

Na veterinária, a avaliação da homocisteína em cães saudáveis, assim como a associação entre a hiperhomocisteinemia e vários contextos patológicos foram estudados, como na enteropatia crônica, no hipotireoidismo, na doença cardíaca, renal e dermatológica e até mesmo em cães com leishmaniose visceral (ROSSI *et al.*, 2008; KAKIMOTO; IWANAGA; KANOUCI, 2014; BENVENUTI *et al.*, 2020; ÇAYIR, 2016; GOLYŃSKI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2017;



ANTIC *et al.*, 2022). Semelhante ao verificado em humanos, cães obesos também apresentam hiperhomocisteinemia, associada a quadros de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e frutossaminemia, sugerindo que níveis elevados de homocisteína podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia das alterações metabólicas da obesidade em cães (LEE, NAM, HYUN, 2012).

## **2.8 - Diagnóstico da obesidade e métodos de avaliação da gordura corporal**

Uma boa nutrição melhora a qualidade e aumenta a expectativa de vida dos animais de estimação, logo, o estado nutricional tornou-se o 5º parâmetro vital de um animal, conforme proposto pela Associação Mundial de Medicina Veterinária de Pequenos Animais (*World Small Animal Veterinary Association – WSAVA*). Dessa forma, a avaliação nutricional uniu-se à temperatura, pulso, respiração e avaliação da dor durante a triagem e exame físico do paciente. É considerada uma ferramenta de fácil e rápida execução e não apresenta custo adicional (FREEMAN *et al.*, 2011).

A composição corporal é a soma de vários componentes biológicos, que incluem gordura, e tecido magro, este, abrange água, tecidos muscular, ósseo e nervoso, órgãos, tendões e ligamentos. Por um lado, a medição precisa da composição corporal pode ser um desafio porque esses componentes não são compartimentados, e estão agregados em vários tecidos do corpo. No entanto, as avaliações da composição corporal são cruciais para prevenir o armazenamento excessivo de gordura e a perda de tecido muscular em animais de todas as idades (SANTAROSSA; PARR; VERBRUGGHE, 2017).

O diagnóstico da obesidade pode ser realizado por inspeção visual e através do exame físico do animal, sendo que a incapacidade de palpar as costelas e a presença de depósitos de gordura facilmente palpáveis sobre o tórax, coluna, base da cauda, pescoço e membros sugerem obesidade (LAFLAMME, 1997).

Vários métodos de avaliação da composição corporal estão disponíveis, sejam laboratoriais ou clínicos, com o propósito de identificar tanto o grau de obesidade do cão como a desnutrição, e, assim, serem tomadas medidas para controle do peso. Os métodos variam em custo,

praticidade, invasividade, precisão e exatidão (MAWBY *et al.*, 2004; SANTAROSSA; PARR; VERBRUGGHE, 2017).

Condições de caquexia, sobrepeso e obesidade são facilmente reconhecidas, porém, as alterações mais sutis são mais difíceis de serem identificadas, fato que dificulta uma intervenção precoce em programas de ganho ou perda de peso. Portanto, cabe ao clínico efetuar uma avaliação crítica individualizando seu paciente e aplicando o método de maior confiabilidade, sendo muitas vezes necessária a associação de vários métodos para obter um resultado mais confiável. Assim, o controle da condição corporal dos cães pode contribuir para melhorar a qualidade de vida do animal, além de promover ganhos em sua longevidade (TOLL *et al.*, 2010; JERICÓ, 2015; ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017).

### **2.8.1 - Pesagem**

A mensuração do peso corporal deve ser incluída no exame físico dos cães e trata-se da técnica mais simples para determinar se o animal está acima do peso desejado para determinada raça (NELSON; COUTO, 2015).

Uma estimativa do estado nutricional do cão pode ser dada comparando o peso atual com o esperado para o padrão da raça (Tabela 2) em caso de animais de raças puras, no entanto, não quantifica massa gorda e massa magra, o que dificulta a diferenciação entre indivíduos com sobrepeso daqueles com considerável desenvolvimento muscular. Considera-se um bom indicador do peso de um indivíduo aquele apresentado quando ele atinge a idade adulta, logo após a puberdade (NELSON; COUTO, 2015).

O peso do animal pode ser determinado de forma rápida e repetidas vezes, o que facilita a identificação de alterações ao longo do tempo, devendo essa prática ser estimulada em todas as visitas dos cães às clínicas veterinárias. Todavia, estudo realizado em 2008 mostrou que os cães raramente tem sua condição corporal avaliada e anotada em prontuário e também não são pesados durante todos os atendimentos para assistência médica de rotina, sugerindo que os médicos veterinários possam estar negligenciando anormalidades no estado nutricional dos pacientes, sobretudo a obesidade (GERMAN; MORGAN, 2008).

**Tabela 2:** Peso estimado de cães de acordo com o padrão da raça

<b>Raça</b>	<b>Machos (Kg)</b>	<b>Fêmeas (Kg)</b>
basset hound	29,0 - 34,0	22,0 - 29,0
beagle	6,0 - 10,0	6,0 - 9,0
boxer	30,0	25,0
bulldog francês	9,0 - 14,0	8,0 - 13,0
chihuahua	1,5 - 2,5	1,5 - 2,5
chow chow	20,0 - 22,0	18,0 - 22,0
cocker spaniel	12,5 - 15,5	12,0 - 14,5
collie	29,0 - 34,0	22,0 - 29,0
dachshund	3,6 - 4,5	3,6 - 4,5
dálmata	22,0 - 29,0	20,0 - 25,0
doberman	40,0 - 45,0	32,0 - 35,0
golden retriever	29,0 - 34,0	25,0 - 29,0
husky siberiano	20,0 - 27,0	16,0 - 22,00
labrador retriever	29,0 - 36,0	25,0 - 31,0
maltês	3,0 - 4,0	3,0 - 4,0
pastor alemão	30,0 - 40,0	22,0 - 32,0
pastor belga	25,0 - 30,0	20,0 - 25,0
pinscher miniatura	4,0 - 6,0	4,0 - 6,0
poodle Toy	3,1 - 4,5	3,1 - 4,5
pug	6,3 - 8,1	6,3 - 8,1
rottweiler	50	42
schnauzer miniatura	4,0 - 8,0	4,0 - 8,0
shih tzu	4,5 - 7,5	4,5 - 7,5
yorkshire terrier	3,2	3,2
weimaraner	30,0 - 40,0	25,0 - 35,0

Fonte: FCI (Federação Cinológica Internacional)

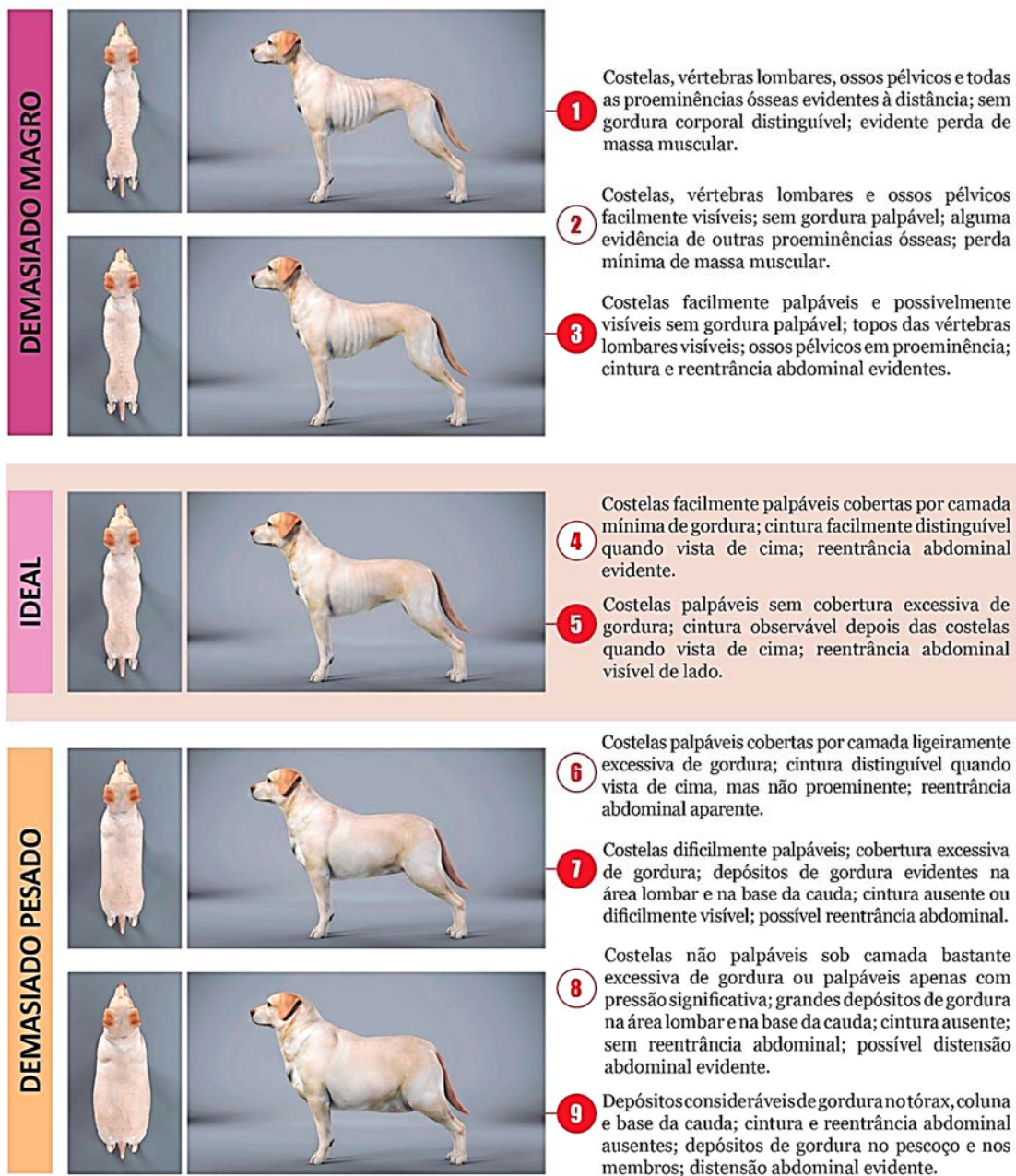
### 2.8.2 - Escore de condição corporal

O ECC é um método subjetivo e semiquantitativo de avaliação do percentual de gordura corporal, emprega escalas numéricas e leva em consideração a estrutura corporal de um animal independente do peso. Através de uma avaliação visual e palpação de regiões estratégicas, locais com maior acúmulo de gordura, é possível correlacionar gordura subcutânea e abdominal e musculatura superficial (LAFLAMME, 1997).

Trata-se de uma metodologia simples, rápida e não invasiva, e os dois sistemas de pontuação mais utilizados em pequenos animais incluem um sistema de 5 pontos em que o escore 3 é

considerado o ideal; e um sistema de 9 pontos, em que os escores 4 e 5 são considerados os ideais. O escore 1 reflete a condição mais magra e os escores mais altos refletem obesidade (Figura 2).

**Figura 2:** Sistema de escore de condição corporal. Desenvolvido no Nestlé Purina *Pet Care Center* e validado tal como documentado nas seguintes publicações: GERMAN *et al.*, 2006, 2010; LAFLAMME, 1997; MAWBY *et al.*, 2004)



Fonte: <https://www.purinainstitute.com>

A técnica depende da interpretação do observador e não fornece informações quantitativas precisas sobre a quantidade de massa magra em relação à massa gorda, no entanto, é considerado um método confiável quando realizado de acordo com protocolos específicos (LAFLAMME, 1997; LI *et al.*, 2012; NELSON; COUTO, 2015).

No sistema de 9 pontos, cada ponto equivale aproximadamente ao aumento de 10% do peso corporal, logo um cão com escore corporal 7 encontra-se 20% mais pesado em relação ao seu peso ideal (LAFLAMME, 1997, 2006). A porcentagem de gordura também pode ser estimada de acordo com o ECC (Tabela 3) (BROOKS *et al.*, 2014).

**Tabela 3:** Escores de condição corporal numa escala de 1 a 9 pontos e suas relações com o percentual de gordura corporal.

<b>Escore de condição corporal</b>	<b>%GC</b>	<b>% sobrepeso</b>
4	15-19	-
5	20-24	ideal
6	25-29	10
7	30-34	20
8	35-39	30
9	40-45	40

%GC: percentual de gordura corporal. Adaptado de Brooks *et al.* 2014 *AAHA Weigh management guidelines for dogs and cats. Journal of American Animal Hospital Association.*

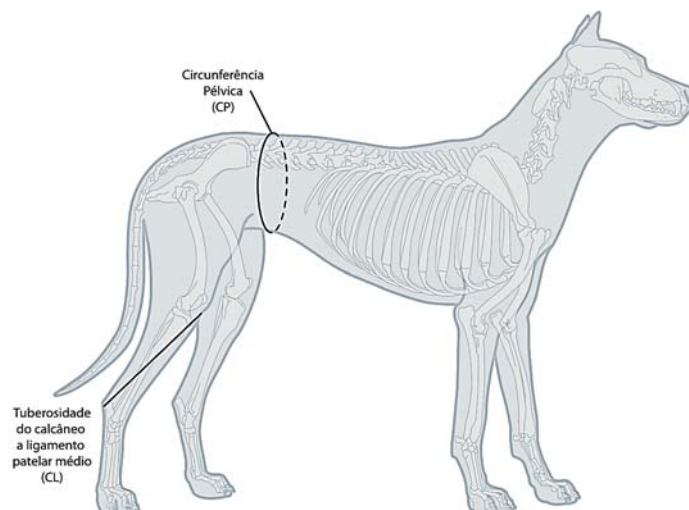
Embora alguns pacientes muito obesos excedam o ECC de 9/9, atualmente não existe nenhum sistema de pontuação validado que se estenda além desse ponto (FREEMAN *et al.*, 2011). A meta de ECC de 4 a 5 de 9 pontos é almejada para a maioria dos cães, devido à associação de maior risco de doenças em animais adultos com ECC acima de 6, além de cães com escore corporal ideal apresentarem maior sobrevida (KEALY *et al.*, 2002; LUND *et al.*, 2006; SALT *et al.*, 2019). Outros estudos realizados em cães correlacionaram a diminuição do escore corporal com a melhora de parâmetros metabólicos como atividades de enzimas hepáticas, glicemia, insulina e colesterol (DE MARCHI *et al.*, 2018), e com a redução das adipocinas leptina, TNF  $\alpha$ , e IL-6 e melhora da sensibilidade insulínica (BRUNETTO, 2010).

### 2.8.3 - Morfometria

A morfometria é um método não invasivo que visa avaliar as medidas corporais em vários sítios, sendo que o total de tecido magro está relacionado com as proporções básicas do corpo, e qualquer aumento de medida pode ser explicado pela adição de gordura corporal. Com as medidas morfométricas (Figura 3) é possível estimar o percentual de gordura corporal (GC) em cães utilizando a equação proposta por Burkholder e Toll (2000), em que CL é a medida do membro pélvico (cm), que corresponde ao comprimento da tuberosidade do calcâneo ao ligamento patelar médio e CP é a circunferência pélvica (cm), obtida no ponto médio entre a asa do ílio e a última vértebra torácica:

$$\text{Machos ou fêmeas: } \%GC = \frac{[-0,0034] \times (CL)^2 + [(0,0027) \times (CP)^2] - 1,9}{\text{Peso corporal (Kg)}}$$

**Figura 3:** Representação das medidas morfométricas em cão. CP é a circunferência pélvica (cm), obtida no ponto médio entre a asa do ílio e a última vértebra torácica; CL é a medida do membro pélvico (cm), que corresponde ao comprimento da tuberosidade do calcâneo ao ligamento patelar médio



Fonte: <https://www.vetsmart.com.br/cg/>

Em estudo realizado para comparação entre diferentes formas de aferição da condição corporal, oitenta cães hígdos foram avaliados e correlação positiva foi observada entre as variáveis ECC e as medidas morfométricas (CARVALHO, 2015). Quanto à avaliação do perfil metabólico e estimativa da adiposidade de cães obesos, observou-se correlação positiva entre o percentual de gordura corporal e níveis plasmáticos de insulina, ácidos graxos não esterificados, colesterol total e TGLs, o que estimula o uso desse método para utilização na rotina de atendimentos clínicos de pequenos animais, visando diagnosticar animais com sobrepeso e obesidade com possível comprometimento metabólico. Assim como o método de ECC, a morfometria também é de fácil utilização, não invasiva e possui baixo custo operacional, podendo ser introduzida na rotina de avaliação dos cães atendidos (LI *et al.*, 2012).

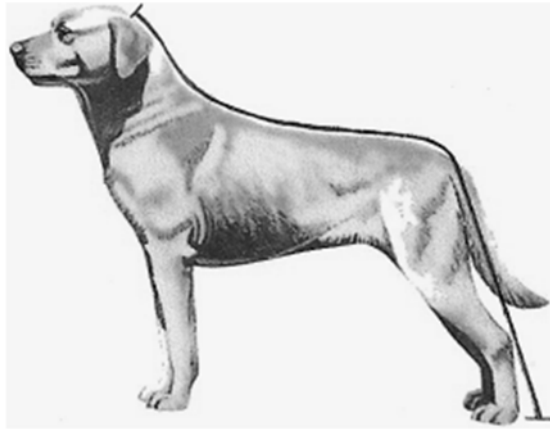
#### 2.8.4 - Índice de massa corporal

A determinação do índice de massa corporal (IMC) é um método muito utilizado em humanos para estabelecer de forma simples e objetiva se uma pessoa adulta encontra-se no peso ideal. Foi realizada a adaptação do índice de massa corporal humano para utilização em cães, o qual denominou de índice de massa corporal canina (IMCC) a divisão da massa corporal (peso) pela estatura do cão, que pode ser obtida através da mensuração da distância entre dois pontos de referência: a articulação atlanto-occipital e o solo imediatamente atrás dos membros pélvicos, passando e apoiando uma fita métrica sobre a base da cauda (última vértebra sacral), ficando a mesma exatamente medial às tuberosidades ilíacas, sobre o dorso do animal, conforme demonstrado na figura 4 (MULLER; SCHOSSLER; PINHEIRO, 2008).

Após obtenção dos dados, faz-se uma equação aritmética:

$$\text{IMCC} = \frac{\text{peso corporal (Kg)}}{\text{estatura (m)}^2}$$

**Figura 4:** Obtenção da estatura do cão para o cálculo do índice de massa corporal canino (IMCC). A linha preta representa o trajeto da fita métrica sobre a coluna, iniciando na articulação atlanto-occipital e finalizando no solo, no limite plantar do membro pélvico.



Fonte: (MULLER; SCHOSSLER; PINHEIRO, 2008).

De acordo com Muller, Schossler e Pinheiro (2008), os valores de IMCC entre 11,8 e 15 refletem o peso ideal para cães de porte médio, cujo peso varia entre 10 e 25 kg. Animais com IMCC menor que 11,7 são considerados abaixo do peso, animais com IMCC entre 15,1 e 18,6 são considerados acima do peso, e aqueles com IMCC maior que 18,7 são classificados como obesos.

No entanto, verificaram que cães de grande porte (>25 kg) apresentaram um acréscimo de 20% do IMCC, enquanto os de pequeno porte (até 10 kg) apresentaram uma diminuição de 10%, quando comparados com cães de médio porte, referência no estudo. Logo, os autores sugerem a utilização de fatores de correção, ou seja, reduzir 20% do IMCC de cães de grande porte e aumentar 10% do IMCC de cães de pequeno porte, para então, comparar com o intervalo de referência, que varia de 11,8 a 15 kg/m<sup>2</sup>, valores obtidos para cães de médio porte. Todavia, valores elevados de IMCC, não fazem distinção entre acúmulo de tecido adiposo e aumento na massa magra, o que o torna um método menos seguro para diagnóstico de obesidade (MULLER; SCHOSSLER; PINHEIRO, 2008).

### 2.8.5 - Ultrassonografia



Outro método de fácil execução e baixo custo para avaliação da condição corporal seria a ultrassonografia abdominal, que pode ser utilizada para monitorar indiretamente depósitos de gordura (PAYAN-CARREIRA *et al.*, 2016). As imagens ultrassonográficas podem mensurar a gordura subcutânea de vários sítios como tórax, flanco, abdômen, coxa e região lombar, no entanto a mensuração da gordura subcutânea na região médio lombar, entre a terceira e a quinta vértebra lombar, pode ser usada para prever o total de gordura corporal em cães, com a utilização da seguinte fórmula:

$$Y = 17,48 + 9,77 \times X$$

Em que Y = percentual de gordura corporal e X = camada de tecido adiposo subcutâneo, em centímetros (WILKINSON; MCEWAN, 1991).

Outra forma adequada para a mensuração da camada de gordura subcutânea seria a ultrassonografia realizada no plano transversal na parte superior do processo espinhoso da sexta e sétima vértebra lombar e primeira vértebra sacral (MOROOKA *et al.*, 2001).

Contudo, o método ultrassonográfico não apresentou associação significativa com o ECC, as medidas morfométricas, nem com o IMCC em estudo comparativo utilizando esses quatro métodos para avaliação corporal de cães, podendo a princípio, a fórmula proposta por Wilkinson e McEwan (1991) não prever a gordura corporal de forma confiável (CARVALHO, 2015).

#### **2.8.6 - Bioimpedância**

A bioimpedância é a medida de resistência que os tecidos corporais oferecem para a passagem de corrente elétrica, permite determinar a quantidade de massa magra, gordura corporal e água no organismo estudado. Tecidos que possuem uma menor quantidade de água como ossos, gordura e pele são menos condutores, ou seja, dificultam a passagem de corrente elétrica, fazendo com que a impedância seja maior. Já os tecidos ricos em água como o músculo

esquelético, facilitam a passagem de corrente elétrica, resultando em menor impedância (EICKEMBERG *et al.*, 2011).

Estudo utilizando dois métodos de mensuração da gordura corporal em cães obesos e magros mostrou boa correlação entre os valores elucidados pela bioimpedância e pelo ECC em uma escala de 9 pontos, sugerindo que a bioimpedância pode ser utilizada por médicos veterinários como uma medida objetiva da adiposidade de cães (STONE *et al.*, 2009). Contudo, a bioimpedância pode subestimar percentuais de gordura mais elevados e superestimar percentuais baixos, e essa imprecisão tornar o método inadequado para a prática clínica (GERMAN *et al.*, 2010b).

Apesar de ser um método de fácil execução, não invasivo e de rápida execução, o uso da bioimpedância ainda é restrito a centros de pesquisa. Alguns estudos mostram que não é um método confiável para mensuração da gordura corporal em alguns cães devido às diferenças de conformação corporal entre raças, além do resultado ser afetado pela localização dos eletrodos, temperatura da pele e do ar, posicionamento corporal dos animais e contato com superfícies condutoras (BURKHOLDER, 2001; GERMAN *et al.*, 2010b).

### **2.8.7 - Absorciometria de raios-x de dupla energia ou *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA)**

A absorciometria de raios X de dupla energia foi desenvolvida para determinar o conteúdo mineral ósseo e a composição corporal de humanos. Atualmente é considerado um dos melhores métodos disponíveis para estimar *in vivo* a composição corporal de cães e gatos (SON; D'AVIGNON; LAFLAMME, 1998; SPEAKMAN; BOOLES; BUTTERWICK, 2001; MAWBY *et al.*, 2004).

Feixes de raio x com dois níveis de energia (70 e 140 KVp) possibilitam distinguir o tipo e a quantidade tecidual. A radiação é mínima e o tempo de medição é relativamente curto (5 a 10 minutos/varredura) em aparelhos mais modernos (RAFFAN *et al.*, 2006). As limitações que tornam a DEXA menos prática na veterinária são o custo elevado do aparelho, a necessidade de sedação dos pacientes e a precisão do posicionamento, sendo esse método utilizado apenas experimentalmente em pesquisas (BJØRNVAD *et al.*, 2017).

Associação significativa foi observada entre os resultados obtidos via DEXA e bioimpedância em estudo realizado em 2010, no entanto essa associação foi mais fraca do que entre DEXA e ECC, o que aponta a avaliação da condição corporal pelo método de escores de pontos uma alternativa simples e confiável (GERMAN *et al.*, 2010b).

Além disso, não só o ECC mostra boa correlação com a DEXA mas também a morfometria corporal para estimativa de gordura corporal, reforçando a aplicabilidade clínica desses dois métodos de fácil execução (MAWBY *et al.*, 2004).

### **2.8.8 - Diluição de isótopos de deutério**

O método de diluição de óxido de deutério é uma técnica laboratorial eficaz para determinar a composição corporal de humanos e pode ser usada para prever a composição corporal de cães com precisão (BURKHOLDER; THATCHER, 1998).

Se baseia na administração de uma dose conhecida de óxido de deutério por via oral, subcutânea ou intravenosa e posterior determinação por espectrometria de massa, do enriquecimento por deutério de uma amostra de água corpórea. Essa dosagem é realizada antes e algumas horas após a administração, tempo suficiente para a água enriquecida por deutério se distribuir por todo o corpo e se equilibrar com a água corpórea (BURKHOLDER; THATCHER, 1998; BRUNETTO, 2010).

Correlação significativa foi encontrada entre as medidas de percentual de gordura corporal determinadas pelo método de diluição de isótopos de deutério e DEXA (SON; D'AVIGNON; LAFLAMME, 1998; MAWBY *et al.*, 2004). No entanto, apesar dessas técnicas serem utilizadas como métodos de referência validados e não invasivos em pesquisas conduzidas com animais de companhia, não são práticas para serem realizadas na rotina clínica. Devido à diversidade de métodos existentes para a determinação da composição corporal e do estado nutricional dos cães, torna-se necessária a avaliação das vantagens e desvantagens de cada técnica, e assim escolher a ferramenta mais apropriada a ser empregada (TOLL *et al.*, 2010).

## 2.9 - Lipólise e emagrecimento

A lipólise é o processo catabólico que leva à decomposição dos TGLs armazenados nos adipócitos e subsequente liberação de ácidos graxos e glicerol na corrente sanguínea para posterior utilização como substratos energéticos em outros órgãos (DUNCAN *et al.*, 2007; ZECHNER *et al.*, 2012). Durante períodos de déficit calórico, a lipólise fornece glicerol para a gliconeogênese hepática e ácidos graxos livres para oxidação e produção de ATP, de acordo com a necessidade energética de outros tecidos como músculo esquelético, miocárdio, fígado e rins, ou para conversão em corpos cetônicos no fígado pelo processo de cetogênese (CARMEN; VÍCTOR, 2006; ; LUO; LIU, 2016; EDWARDS; MOHIUDDIN, 2023).

Em resposta às mudanças no estado nutricional, as taxas de lipólise são reguladas através de sinais hormonais, neurais e bioquímicos. Assim, ativadores da lipólise como o glucagon, liberado durante o jejum, e a epinefrina, liberada durante o exercício físico, ativam a lipase triglicéridica adiposa (ATGL), a lipase hormônio sensível (HLS) e a lipase monoglicérido (MGL) para liberação de ácidos graxos (ZIMMERMANN *et al.*, 2004; ZECHNER *et al.*, 2009; ZHAO *et al.*, 2020; AHMED; SHAH; AHMED, 2023). Em contrapartida, a insulina representa o hormônio inibidor da lipólise mais potente, sobretudo no período pós prandial, quando sua concentração sérica está elevada, exercendo efeitos anabólicos sobre os depósitos de gordura e promovendo captação de glicose e de ácidos graxos (ZHAO *et al.*, 2020).

Uma série de proteínas não enzimáticas também desempenham papel importante na degradação de TGLs (AHMED; SHAH; AHMED, 2023; DUNCAN *et al.*, 2007). Essas proteínas presentes na superfície de gotículas lipídicas, pertencem a família PAT (perilipina, adipofilina e Tip47), que inclui as perilipinas 1 a 5. São necessárias para o armazenamento de lipídios e liberação de ácidos graxos. Ao ser fosforilada pela proteína quinase A, a perilipina sofre mudança de posição na gotícula lipídica, facilitando a interação da HLS com consequente aumento da lipólise (TANSEY *et al.*, 2004).

Durante o jejum, na primeira etapa do processo de lipólise, o triacilglicerol (TAG) é hidrolisado a diacilglicerol (DAG) e a uma molécula de ácido graxo, em reação catalisada pela enzima ATGL (ZIMMERMANN *et al.*, 2004; ZECHNER *et al.*, 2012). Sequencialmente, a HLS catalisa a hidrólise de DAG em monoacilglicerol (MAG) e em um segundo ácido graxo

(HAEMMERLE *et al.*, 2002). Finalmente, a MGL, localizada no citoplasma, nas membranas plasmáticas e nas gotículas lipídicas, catalisa a hidrólise do MAG, produzindo glicerol e o último ácido graxo (ZHAO *et al.*, 2020).

A capacidade de mobilizar rapidamente as reservas de energia nos adipócitos através da lipólise de TGLs e utilização dos ácidos graxos para suprir as demandas energéticas representa uma resposta metabólica altamente adaptada. Além de fornecerem energia, os AGs também fornecem substrato para a síntese hepática de lipoproteínas VLDL (DUNCAN *et al.*, 2007).

Os ácidos graxos oriundos da lipólise são liberados na corrente sanguínea ligados a albumina, e servirão de fonte energética em outros tecidos. No entanto, parte deles é mantida dentro dos adipócitos, atuando como mediadores de sinalização intracelular, funcionando como substratos para a síntese de outros ácidos graxos e lipídios, como reguladores de transcrição gênica, substratos de oxidação ou passando por esterificação para novamente formar TGLs. Quanto ao glicerol produzido no processo lipolítico, a maior parte é liberada na corrente sanguínea e funciona como base para produção de glicose na gliconeogênese hepática (ZECHNER *et al.*, 2012; BOLSONI-LOPES; ALONSO-VALE, 2015).

Logo, para avaliação do processo de lipólise, podemos mensurar os ácidos graxos livres séricos e os corpos cetônicos. Estes podem fornecer informações sobre a quantidade de gordura que está sendo mobilizada e utilizada como fonte de energia e são frequentemente utilizados em pesquisas ou na prática clínica para avaliar a eficácia de intervenções, como em programas de emagrecimento, que visam aumentar a utilização de gordura como fonte de energia (JEUSETTE *et al.*, 2005b).

### **2.9.1 - Ácidos graxos não esterificados (AGNE) ou *Non Esterified fatty acids* (NEFA)**

Quando mobilizados do tecido adiposo, os ácidos graxos são transportados no plasma sob a forma não esterificada (ácidos graxos não esterificados - AGNE). Durante o jejum ou em situações de ingestão calórica reduzida, o tecido adiposo sofre maior mobilização e os AGNEs passam a ser o principal substrato energético para o organismo (DOLL *et al.*, 2022).

A mensuração da concentração de AGNEs no soro permite a detecção confiável de um balanço energético negativo em diversas espécies e pode ser usada para prevenir doenças metabólicas como cetose e lipidose hepáticas, vistas principalmente em fase final de gestação e início da lactação em vacas e ovelhas, permitindo uma otimização da alimentação de forma precoce (GERLOFF, 2000; BRINKMANN; GERKEN; RIEK, 2013; MACRAE *et al.*, 2019; MOORE; DEVRIES, 2020).

Em cães obesos submetidos à dieta com restrição energética, observou-se aumento das concentrações plasmáticas de AGNEs (LERAY *et al.*, 2008) indicando balanço energético negativo, assim como diminuição de TGLs e colesterol, mostrando melhora do perfil lipídico de forma concomitante (DIEZ *et al.*, 2004).

Comparando animais de idades diferentes, os níveis plasmáticos de NEFAs em cães idosos foram mais elevados do que em cães jovens, assim como os de insulina, o que pode sugerir uma associação entre distúrbio metabólico lipídico e RI com o envelhecimento em cães (KAWASUMI *et al.*, 2014).

Uma taxa de lipólise controlada é desejável visto que níveis elevados de AGNEs também podem induzir oxidação e geração de espécie reativas de oxigênio nas células  $\beta$ -pancreáticas, assim como disfunção dessas células e alterações na secreção hormonal, processo conhecido como lipotoxicidade, levando à RI (DEFRONZO, 2010; GEHRMANN; ELSNER; LENZEN, 2010; GIACCA *et al.*, 2011; YAZICI; SEZER, 2017).

### **2.9.2 - $\beta$ - hidroxibutirato**

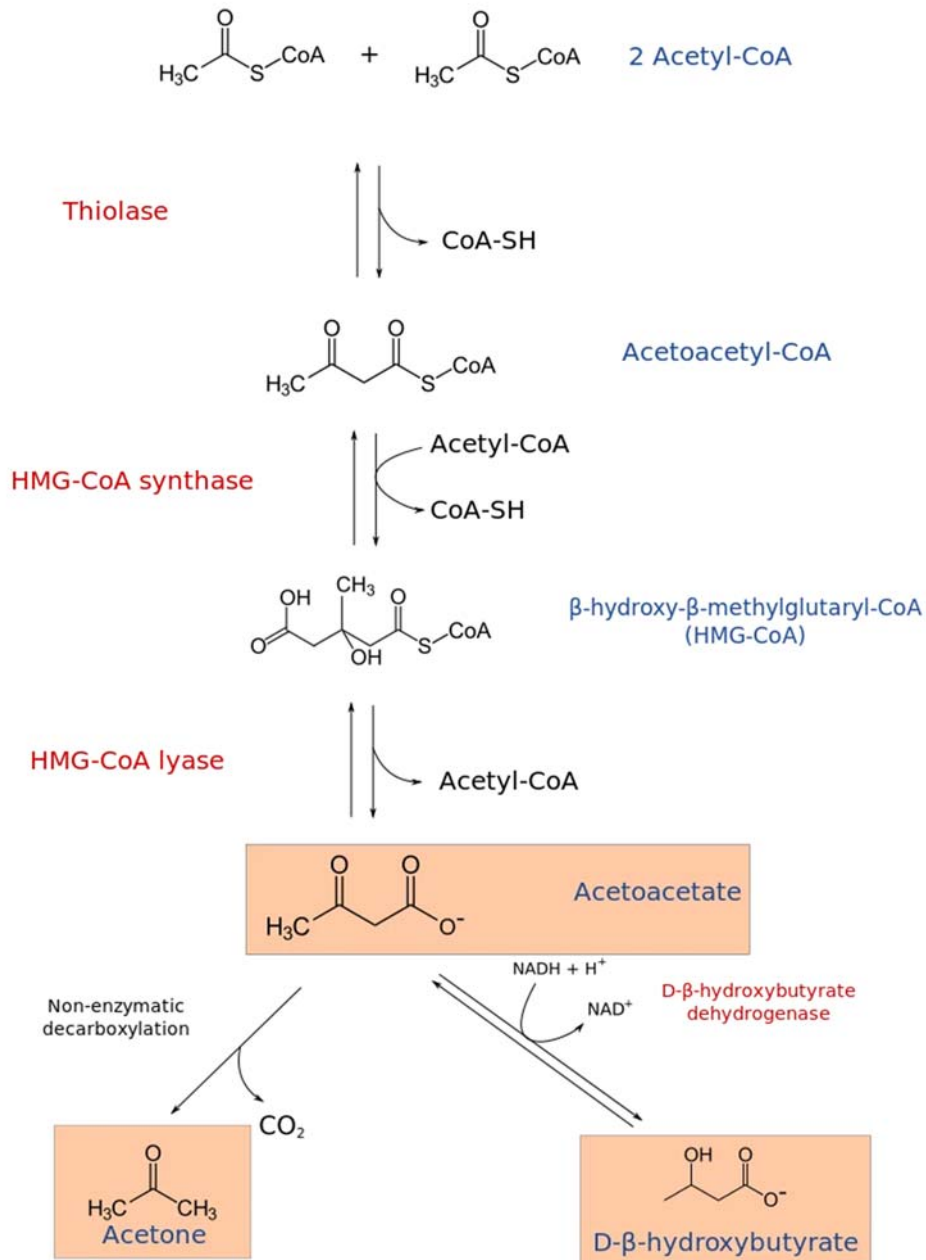
Os corpos cetônicos são uma fonte de energia alternativa produzida pelo fígado a partir da mobilização da gordura corporal e utilizada pelos tecidos extra-hepáticos como o cérebro, coração, rins e músculo esquelético. Através da cetogênese, ocorre a quebra dos ácidos graxos e são produzidos os corpos cetônicos acetona, acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato, moléculas hidrossolúveis que não necessitam de lipoproteínas para serem transportadas. Em condições fisiológicas, pequenas quantidades de corpos cetônicos são produzidas para serem utilizadas como fonte de energia, sobretudo pelo músculo esquelético, processo regulado principalmente pela insulina (DHILLON; GUPTA, 2023).

Em momentos de amplo estoque de glicogênio disponível, a principal via utilizada para o fornecimento energético é a glicogenólise, envolvendo a quebra de glicogênio hepático e muscular. A gliconeogênese também é frequentemente utilizada. No entanto, em momentos de privação alimentar, quando os estoques de glicogênio diminuem significativamente ou a concentração de ácidos graxos aumenta, a cetogênese é ativada, ocorre aumento na produção de corpos cetônicos e consequente aumento destes na circulação. Assim, o fornecimento de energia sob a forma de corpos cetônicos para tecidos como o músculo esquelético e o cardíaco, resulta na economia de glicose para tipos celulares que conseguem utilizar apenas essa fonte de energia, como por exemplo os eritrócitos. A maioria dos tecidos pode usar corpos cetônicos como fonte alternativa de energia, inclusive o sistema nervoso central, durante períodos em que a glicose não está prontamente disponível (PUCHALSKA; CRAWFORD, 2021).

A cetogênese ocorre na matriz mitocondrial hepática. Os ácidos graxos são decompostos em acetil-Coa por meio da  $\beta$ -oxidação. Duas moléculas de acetil-Coa são convertidas em acetoacetil-CoA, reação catalisada pela enzima tiolase, também chamada acetil coenzima A acetil transferase (ACAT). Em seguida, numa segunda etapa envolvendo o acetoacetil-CoA mais uma molécula de acetil-Coa, forma-se o hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA) pela ação da enzima HMG-CoA sintase. Posteriormente, ocorre a clivagem desse composto pela HMG-CoA liase formando então acetoacetato e acetil-CoA. O acetoacetato pode ser convertido em acetona por meio de descarboxilação não enzimática ou em  $\beta$ -hidroxibutirato por meio de  $\beta$ -hidroxibutirato desidrogenase (FUKAO *et al.*, 1997).

Acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato são os dois corpos cetônicos que serão usados como fonte de energia. Uma vez alcançados os tecidos extra-hepáticos, o  $\beta$ -hidroxibutirato é convertido em acetoacetato através da enzima  $\beta$ -hidroxibutirato desidrogenase, e o acetoacetato é convertido novamente em acetil-CoA através da enzima  $\beta$ -cetoacil-CoA transferase. O acetil-CoA passa pelo ciclo do ácido cítrico e, após a fosforilação oxidativa, produz 22 ATPs por molécula. A acetona não se converte novamente em acetil-CoA, por isso é excretada pela urina ou exalada (Figura 5) (FUKAO *et al.*, 1997).

**Figura 5:** Fluxograma representando a cetogênese



Fonte: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cétogenèse>

A insulina é o principal hormônio regulador da cetogênese, mas esta também é regulada positivamente por hormônios como glucagon, cortisol, hormônios tireoideanos e catecolaminas, causando uma degradação mais significativa dos ácidos graxos livres. Baixos



níveis de insulina promovem aumento na atividade da lipase hormônio sensível e consequentemente aumento nos níveis de AGLs (DHILLON; GUPTA, 2023).

A mensuração de corpos cetônicos foi realizada em cães saudáveis, submetidos a jejum intermitente por 48 horas usando dietas com alto teor de gordura enriquecida com TGLs de cadeia média (TCM), para avaliação dos efeitos metabólicos e hormonais dessa prática, visto que na medicina, estudos demonstram efeitos benéficos como aumento da sensibilidade insulínica, atraso no início de doenças neurodegenerativas, longevidade e diminuição na incidência de doenças como câncer e obesidade (DE CABO; MATTSON, 2019; GU *et al.*, 2022). Os cães apresentaram aumento da concentração plasmática de  $\beta$ -hidroxibutirato e uma redução nas concentrações de glicose e insulina, sem efeitos nocivos à saúde geral (LEUNG *et al.*, 2019).

Em humanos, estudo propôs que a suplementação dietética com TCM pode ser usada para aumentar os níveis plasmáticos de  $\beta$ -hidroxibutirato e melhorar o funcionamento cognitivo em idosos com distúrbio de memória. Pacientes com doença de Alzheimer apresentam uma diminuição patológica na capacidade do cérebro em usar a glicose, e os corpos cetônicos são uma alternativa eficaz de substrato energético pelo sistema nervoso central (REGER *et al.*, 2004). Nessa mesma perspectiva, estudo semelhante foi realizado em cães idosos, e após oito meses mantidos sob dieta com suplementação de TCM, o grupo suplementado apresentou níveis significativamente elevados de  $\beta$ -hidroxibutirato sem efeitos adversos no hemograma e no perfil bioquímico, além de melhor desempenho na maioria dos protocolos de testes cognitivos, em comparação ao grupo controle, mostrando que o manejo dietético para maior produção de corpos cetônicos pode melhorar o declínio da função cognitiva de cães mais velhos (PAN *et al.*, 2010).

A dosagem quantitativa de  $\beta$ -hidroxibutirato sérico também pode ser uma ferramenta potencial para prever diagnóstico e monitorar quadros de cetose e de cetoacidose (CAD) em cães diabéticos (DUARTE *et al.*, 2002; BRESCIANI *et al.*, 2014). A CAD é uma complicação metabólica do diabetes *mellitus*, potencialmente fatal, caracterizada pela tríade hiperglicemia, cetose e acidose metabólica. Com a deficiência relativa ou absoluta de insulina, não ocorre inibição da lipólise nem da oxidação de ácidos graxos livres, além de ocorrer aumento da atividade da lipase hormônio sensível nos adipócitos, logo, ocorre aumento da disponibilidade de AGLs para o fígado e promoção da cetogênese (FELDMAN *et al.*, 2014).

## 2.10 - Tratamento da obesidade

O foco do tratamento da obesidade deve ser a promoção de déficit calórico no paciente e as duas estratégias fortemente recomendadas são a redução da ingestão calórica e o aumento do gasto energético através da atividade física. Embora os efeitos benéficos do tratamento da obesidade como perda de peso, diminuição da inflamação, melhora no metabolismo, prevenção de doenças crônicas e aumento da longevidade, sejam bem citados na literatura, o grande desafio é conscientizar os tutores e motivá-los a tratarem seus cães seguindo um planejamento prescrito de forma individualizada. Um passo importante para um programa de perda de peso bem sucedido é todas as pessoas envolvidas na alimentação do animal, reconhecerem, aceitarem e compreenderem a razão pela qual o seu cão deve emagrecer e assim assumirem um compromisso para atingir o objetivo (YAISSLE; HOLLOWAY; BUFFINGTON, 2004; KRASUSKA; WEBB, 2018; PENELL *et al.*, 2019).

Segundo Carciofi *et al.* (2005), ao realizarem um estudo comparativo da eficácia de um programa de perda de peso em dois grupos de cães, um mantido em condições experimentais e o outro com seus tutores, com o mesmo alimento hipocalórico, cães do grupo experimental tiveram uma perda média de peso de 1,39% por semana, enquanto os cães que permaneceram sob os cuidados de seus tutores, perderam 0,75%, resultado estatisticamente inferior, sugerindo que os tutores podem não ter seguido todas as recomendações dietéticas à risca.

Muitos tutores desistem devido a dificuldades encontradas durante o tratamento, como perda inadequada de peso, dificuldade em introduzir atividade física na rotina de seus animais ou em controlar a oferta de alimentos extras, logo, o monitoramento regular da perda de peso do paciente é importante para garantir que o programa prescrito esteja sendo cumprido, para avaliar o progresso da condição corporal do animal e para motivar o tutor (TOLL *et al.*, 2010; PÖPPL, 2020).

### 2.10.1 - Restrição da ingestão calórica

Uma dieta com restrição calórica é a melhor e mais segura forma de promover redução do peso em pacientes obesos, desde que prescrita respeitando as exigências nutricionais do animal. Assim, vários tipos de dietas comerciais formuladas para a perda de peso encontram-se

disponíveis no mercado, com todas as necessidades nutricionais e com menos calorias em relação às dietas para animais adultos normais (ZORAN, 2010; JERICÓ, 2015).

Uma vez definido o tipo de alimento que será prescrito, os pontos de partida para a restrição calórica variam e existem muitos métodos para determinar a necessidade calórica e quantidade de alimento necessário para perda de peso. Os métodos mais comuns são (1) a utilização das informações contidas nas embalagens dos produtos, onde no rótulo está disponível a quantidade de alimento a ser oferecido para perda de peso, (2) cálculos baseados no peso ideal estimado e (3) na alimentação atual do animal. Vale ressaltar que todas as formas de cálculo das necessidades energéticas para perda de peso possuem limitações, todos os métodos geram estimativas e funcionam apenas como ponto de partida, portanto, necessitam de monitoramento e provável ajuste ao longo do tempo (TOLL *et al.*, 2010). A meta é uma perda de peso média de 1 a 2% do peso corporal por semana até que o paciente atinja o peso desejado, pois, assim como em humanos, cães também podem experimentar uma recuperação do peso perdido após restrição calórica, que é maior após restrições severas. Deste modo, uma taxa de perda de peso mais lenta é mais recomendada (LAFLAMME; KUHLMAN, 1995; BROOKS *et al.*, 2014).

Assim, sugere-se não propor uma perda de peso inicial maior do que 20%, a fim de evitar a sensação de fome excessiva do paciente ao longo do tratamento e carências nutricionais. Tal medida também torna o processo de emagrecimento mais saudável e prazeroso para o cão, diminuindo as chances de insatisfação e desistência do tutor. Dessa forma, a partir da estimativa do peso alvo inicial, e utilizando o cálculo do RER, podemos utilizar a seguinte fórmula para determinar a necessidade energética para perda de peso:

$$\text{RER (Kcal/dia)} = 70 \times (\text{Peso ideal estimado em kg})^{0,75}$$

sendo que o peso ideal estimado é o peso atual do animal obeso menos 20% (BROOKS *et al.*, 2014). Para cães, o requerimento energético diário para perda de peso pode ser definido como 1 x RER. A depender do nível de obesidade, o peso alvo inicial pode ainda não ser o peso ideal determinado para o paciente, no entanto, quando o peso alvo é atingido, novos cálculos são

realizados e as condutas são reajustadas, até que se atinja o peso ideal (BROOKS *et al.*, 2014; JERICÓ, 2015; PÖPPL, 2020).

Outro método para determinar a restrição calórica, é baseado no quanto de energia o animal ingere diariamente. Se a ingestão calórica atual puder ser obtida ou estimada a partir de um histórico alimentar completo, uma restrição de 20% desse valor pode ser uma quantidade inicial no tratamento (BURKHOLDER; BAUER, 1998).

Finalmente, realizado o cálculo do requerimento energético necessário para perda de peso, a quantidade de alimento fornecido vai depender da energia metabolizável do mesmo. É recomendada a utilização de alimentos com restrição energética adequadamente formulados com todos os nutrientes incluindo proteínas, ácidos graxos essenciais, vitaminas e minerais para manutenção de processos fisiológicos e retenção de massa magra (BURKHOLDER; TOLL, 2000; TOLL *et al.*, 2010).

O aumento de proteínas na dieta é necessário para animais submetidos a um regime de perda de peso para prevenir a perda de massa magra bem como auxiliar na saciedade (DIEZ *et al.*, 2002). Também, o teor de gordura deve ser reduzido pois trata-se do componente da dieta mais energético, assim como o teor de carboidratos simples, uma vez que possuem alto índice glicêmico, saciam menos e estimulam maior secreção de insulina, hormônio com efeitos lipogênicos. O alto teor de fibra confere menor densidade calórica à dieta, permitindo que maiores quantidades de alimento sejam oferecidas, conferindo maior saciedade (TOLL *et al.*, 2010). Portanto, dietas com alto teor de proteína e fibra são mais indicadas, e por deixarem o animal mais saciado, têm o potencial de levar a uma maior adesão dos tutores aos programas de perda de peso (WEBER *et al.*, 2007).

Cães alimentados com uma dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos alcançaram maior perda de gordura e preservação de massa magra quando comparados com os cães alimentados com uma dieta pobre em proteínas, mesmo quando a ingestão de energia foi severamente restringida (DIEZ *et al.*, 2002).

Mudanças no perfil de macronutrientes de uma dieta canina para perda de peso de um nível rico em carboidratos para uma baseada principalmente em proteínas pode promover maior perda de

peso sem reduções adicionais na ingestão calórica e diminuir significativamente os níveis de TGLs séricos, além de manter a massa magra (BIERER; BUI, 2004).

A substituição de carboidratos por proteínas em uma dieta pobre em gordura foi associada a um aumento na termogênese pós-prandial. Este aumento no gasto energético poderia ajudar a explicar o aumento da perda de peso corporal e gordura corporal observado com dietas ricas em proteínas e pobres em carboidratos (JOHNSTON; DAY; SWAN, 2002).

Em outro estudo comparativo entre dietas com alto teor de proteínas *versus* carboidratos, não foi observada diferença na perda de peso em humanos, no entanto, houve uma maior perda de massa gorda nos indivíduos com dieta rica em proteína, sugerindo que esta induz um maior metabolismo da gordura do que uma dieta rica em carboidratos. Além da melhora na composição corporal, observou-se diminuição significativa de TGLs séricos (LAYMAN *et al.*, 2003).

Atenção deve ser dada no período que se segue após a perda de peso, pois tanto em humanos quanto em cães, a recuperação do peso após o emagrecimento é um fenômeno bem conhecido (LAFLAMME; KUHLMAN, 1995). Em estudo realizado com cadelas com o intuito de investigar o mecanismo de indução e reindução da obesidade, foram necessários menos tempo e menos kcal para reinduzir o mesmo grau de obesidade em comparação com a indução da obesidade realizada no início da pesquisa (NAGAOKA *et al.*, 2010).

Cães que completaram com sucesso um programa de emagrecimento, tiveram o requerimento energético de manutenção (REM) estimado indiretamente pela determinação do consumo de energia durante um período de peso estável. O REM foi em torno de apenas 10% maior do que o necessário durante a perda de peso. No entanto, a preservação da massa magra pode maximizar o REM e prevenir o reganho de gordura corporal (GERMAN *et al.*, 2011).

Possivelmente, tais achados podem ser explicados pelo fato da restrição energética melhorar a eficiência metabólica, reduzindo as necessidades energéticas de manutenção pós-perda de peso. Várias pesquisas sugerem essa adaptação metabólica tanto em humanos (HESHKA *et al.*, 1990; FRICKER *et al.*, 1991) quanto em animais de laboratório (BROWNELL *et al.*, 1986),

semelhante ao que ocorre com os cães, evidenciando a importância do controle da ingestão calórica no período pós emagrecimento (LAFLAMME; KUHLMAN, 1995).

### **2.10.2 - Atividade física**

A introdução de exercício físico na rotina diária do cão obeso é fator importante de um programa de perda de peso, pois a atividade física apresenta como principal efeito metabólico a melhora da sensibilidade muscular à insulina, e é considerada uma ferramenta fundamental na prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos (MOGHETTI *et al.*, 2016). Além disso, o aumento no nível de atividade foi associado a uma maior ingestão de energia, com manutenção das metas de perda de peso (WAKSHLAG *et al.*, 2012).

Os tutores devem ser incentivados a aumentar gradualmente a atividade de seus animais, começando com caminhadas curtas e de baixa intensidade, diariamente, para cães anteriormente sedentários. Para animais com limitações físicas como problemas ortopédicos, reabilitações podem ajudar a melhorar a força e a mobilidade, assim como diminuir o risco de lesões adicionais. Exercícios padronizados em esteira e acompanhados por profissionais especializados em fisioterapia e reabilitação animal podem melhorar a taxa de perda de peso durante um programa convencional de emagrecimento (CHAUVET *et al.*, 2011). Ainda, a restrição calórica combinada com fisioterapia intensiva, em cães obesos que sofrem de claudicação devido a distúrbios osteoarticulares, melhora a mobilidade e promove maior perda de peso, sugerindo que dieta mais exercício físico, podem ajudar a melhorar o estado de saúde de forma mais eficiente do que apenas o tratamento dietético (MLACNIK *et al.*, 2006).

Embora aconselhar os tutores a aumentarem o nível de atividade física diária dos seus animais seja uma recomendação importante, esta medida deve ser seguida junto à restrição calórica dietética, pois a prática de exercícios isoladamente pode não ser efetiva em induzir perda de peso (CHAPMAN *et al.*, 2019).

### **2.10.3 - Dieta natural como alternativa no tratamento da obesidade canina**

Nos últimos anos, o interesse entre veterinários e tutores de animais de estimação quanto ao uso de dietas não convencionais para seus animais, incluindo alimentos cozidos ou crus *in*

*natura*, vem aumentando, com o intuito de oferecer ingredientes de melhor qualidade e com maior variedade. Tais dietas podem, inclusive, ser preparadas em casa pelo tutor, desde que calculada e prescrita por profissional capacitado, para se evitar o desbalanço nutricional e doenças relacionadas (BERSCHNEIDER, 2002; LAFLAMME *et al.*, 2008; DODD *et al.*, 2020).

A Federação Europeia da Indústria de Alimentos para Animais de Estimação ou *European Pet Food Industry Federation* (FEDIAF) define como naturais os alimentos derivados de plantas, animais, microrganismos ou minerais, aos quais não foram adicionados nenhum outro tipo de produto, e que foram submetidos apenas a processamento físico para torná-los aptos para a produção *pet food*, desde que mantenham a composição natural. Permite também o acréscimo de vitaminas e minerais sintéticos (FEDIAF, 2022).

O antropomorfismo dos cães tem resultado na preferência dos tutores em alimentarem seus animais com ingredientes que eles encontram em sua própria dieta e minimamente processados, de forma a manter a integridade nutricional do alimento e garantir a segurança alimentar. Para atender a demanda de tutores cada vez mais exigentes em relação à alimentação e à nutrição de seus cães, o segmento de alimentos comerciais naturais para animais de estimação surgiu como um nicho de mercado potencial e está em notável crescimento (SAAD; FRANÇA, 2010; BUFF *et al.*, 2014; DODD *et al.*, 2020).

Alguns estudos compararam a adequação nutricional de dietas preparadas em casa por tutores, sem orientação profissional, com alimentos comerciais (ração seca) e também o efeito de diferentes tipos de dieta no perfil bioquímico de cães saudáveis (STREIFF *et al.*, 2002; GONZÁLEZ *et al.*, 2003).

Amostras representativas de ração seca comercial e comida caseira foram coletadas durante 7 dias consecutivos e o teor de nutrientes foi comparado com as recomendações estabelecidas pela Associação Americana Oficial de Controle dos Alimentos (AAFCO). As amostras de sangue para análise bioquímica foram coletadas após um período de 30 dias de alimentação com as respectivas dietas. Streiff *et al.* (2002) não verificaram diferença na energia dietética nem no teor de gordura entre as dietas, mas todas apresentaram teores de gordura pelo menos 10% maiores que o recomendado pela AAFCO. As concentrações médias de proteína na dieta

foram significativamente maiores na comida caseira, no entanto, esta apresentou níveis menores de cálcio, fósforo e na relação Ca:P em comparação à ração seca comercial. Apesar das alterações nos níveis de cálcio e fósforo, as concentrações séricas de paratormônio estavam dentro dos limites normais em todos os cães, independente da dieta, assim como os parâmetros bioquímicos e hematológicos.

González *et al.* (2003) ao avaliarem parâmetros bioquímicos de cães alimentados com ração seca comercial, comida caseira não balanceada e dieta mista (ração mais comida caseira) verificaram que cães alimentados com comida caseira não balanceada apresentaram níveis significativamente inferiores de cálcio sérico. Tais achados presumem o potencial para deficiências e desequilíbrios de nutrientes em animais alimentados com dietas caseiras não balanceadas e a importância de uma orientação profissional.

Dados da medicina evidenciam que alimentos integrais diminuem a inflamação e o risco de diversas doenças, bem como melhoram a função imunológica, visto que o processamento afeta negativamente os componentes bioativos dos alimentos e os fitonutrientes que existem em frutas, vegetais e grãos integrais, identificados como os responsáveis por vários benefícios na saúde (LIU, 2003; WATZL *et al.*, 2005; BO *et al.*, 2008; SHAHIDI, 2009; XU *et al.*, 2018).

Ainda não se sabe se as dietas integrais cozidas proporcionam mais benefícios à saúde dos animais de estimação em comparação com as dietas secas extrusadas convencionais, pois a literatura é escassa em trabalhos com essa perspectiva (CHAVEZ *et al.*, 2014). Entretanto, Jaffey *et al.* (2022), buscando avaliar os efeitos imunológicos e antiinflamatórios de dietas com alimentos naturais em cães saudáveis observaram que os animais alimentados com uma dieta natural apresentaram proporções significativamente mais baixas do TNF- $\alpha$  para IL-10 e maior produção de IL-8 com leucócitos expostos ao ácido lipoteicóico, em comparação com cães alimentados com uma dieta seca extrusada, sugerindo que dietas com alimentos integrais podem ter efeitos imunomoduladores em cães. As proporções do TNF- $\alpha$  para IL-10 são usadas para investigar mudanças no fenótipo inflamatório do hospedeiro, com diminuições nesta proporção correlacionando-se com uma diminuição na inflamação (GOSWAMI *et al.*, 2009).

Levando-se em consideração de que existem poucos estudos na literatura veterinária que tratam da utilização de dieta caseira natural cozida para tratamento de cães com obesidade, a



importância desta pesquisa reside no fato de que são fundamentais estudos detalhados usando alimento *in natura* balanceado com o intuito de entender melhor suas propriedades terapêuticas.

Sendo assim, a hipótese deste estudo é que a dieta à base de alimentação natural cozida balanceada é eficaz na promoção de perda de peso em cães obesos e que a redução do peso corporal promove melhora dos biomarcadores metabólicos.

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1: Objetivo geral**

Avaliar os efeitos da perda de peso em cães obesos tratados com dieta natural caseira cozida suplementada através de diferentes indicadores do metabolismo.

#### **3.2: Objetivos específicos**

Comparar o peso, o ECC, a medida morfométrica circunferência abdominal e o percentual de gordura estimado dos cães obesos antes e após 120 dias de tratamento da obesidade.

Comparar os parâmetros hematológicos antes e após 120 dias de tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada.

Comparar os parâmetros ureia, creatinina, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamiltransferase, proteína total, albumina, globulina, colesterol total, triglicerídeos, ácidos graxos não esterificados,  $\beta$ -hidroxibutirato, cálcio, magnésio, cloretos e homocisteína antes e após 120 dias de tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada.

Comparar a glicemia e as variáveis insulina, frutossamina e os índices HOMA-IR e HOMA-B antes e após 120 dias de tratamento da obesidade.

Correlacionar os achados laboratoriais e as variáveis peso, circunferência abdominal, percentual de gordura corporal e ECC.

## **4- MATERIAL E MÉTODOS**

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais (CEUA-UFMG), sob o protocolo de número 115/2023 (Anexo A), estando de acordo com os princípios éticos de experimentação animal adotados pelo referido comitê, e teve anuência do Hospital Veterinário da UFMG (Anexo B).

### **4.1 - Local**

Este estudo utilizou as dependências físicas e a infraestrutura do Hospital Veterinário da UFMG (HV-UFMG), do Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG e do Multilab da Escola de Veterinária - UFMG. A fase experimental para acompanhamento dos animais aconteceu no período de abril a setembro de 2023, as análises laboratoriais aconteceram nos meses de outubro a dezembro de 2023.

### **4.2 - Animais**

Os animais utilizados foram provenientes da rotina do atendimento clínico do HV-UFMG, após assinatura do termo de consentimento pelo tutor (ANEXO C).

#### **4.2.1 - Critérios de inclusão**

Foram selecionados 40 cães com diagnóstico de obesidade naturalmente adquirida, classificados com escore de condição corporal 8 ou 9, de acordo com o método de classificação por ECC, na escala de 1 a 9, descrito por Laflamme (1997), o qual se encontra na figura 2.

A anamnese, o exame físico e os resultados de exames laboratoriais do hemograma e do perfil bioquímico foram utilizados para descartar comorbidades, logo, os animais apresentavam a obesidade como principal alteração clínica.

#### **4.2.2 - Critérios de exclusão**

Foram excluídos da seleção inicial os animais que ao exame físico apresentaram sinais clínicos de doença grave e de endocrinopatia (diabetes mellitus, síndrome de Cushing, hipotireoidismo),

animais que não podiam seguir uma dieta com alto teor de proteína (ex.: doentes renais crônicos, portadores de *shunt* portossistêmico), pacientes com diagnóstico de hipersensibilidade alimentar, pacientes previamente medicados com glicocorticóides ou que faziam uso contínuo dessa medicação (sistêmica ou tópica), ou aqueles sob terapia com fenobarbital. Para exclusão de hipotireoidismo foi realizado o teste de função tireoidiana com dosagem dos hormônios TSH (hormônio estimulador da tireóide) e T4 total (tetraiodotironina total). Para presumir a ausência de hipercortisolismo foi realizada a avaliação das adrenais via ultrassonografia abdominal (tamanho, morfologia e ecogenicidade das glândulas) pelo setor de diagnóstico por imagem do HV-UFGM. Adicionalmente os animais foram avaliados quanto a presença de marcadores clínicos dessas duas endocrinopatias. Logo, animais com valores de T4 total e TSH dentro dos valores de referência, com imagem normal das adrenais (MELIAN *et al.*, 2021) e com ausência de sinais clínicos compatíveis com hipotireoidismo e hipercortisolismo foram mantidos no estudo.

#### **4.3 - Pesagem dos animais**

Os animais foram pesados em uma mesma balança digital (Modelo ID 1500 marca Filizola®) previamente e 30, 60, 90 e 120 dias após o início do tratamento. A balança possui capacidade de mensuração de peso de até 150 kg e mínimo de 2 kg.

#### **4.4 - Determinação do escore corporal**

Os animais foram avaliados pelo mesmo veterinário previamente, 30, 60, 90 e 120 dias após o início do tratamento para determinação da condição corporal. Foi realizada inspeção visual da silhueta e reentrância abdominal e palpação de áreas anatômicas com maior deposição de gordura, como região de costelas, base da cauda, pescoço e dorso para determinação do escore corporal, segundo o ECC, descrito por Laflamme (1997) (Figura 2).

#### **4.5 - Morfometria e % de gordura corporal**

Foram coletadas duas medidas morfométricas para estimativa da gordura corporal (GC), a circunferência pélvica (CP), obtida no ponto médio entre a asa do ílio e a última vértebra torácica; e a medida do membro pélvico (CL), que corresponde ao comprimento da tuberosidade do calcâneo ao ligamento cruzado. Tais medidas foram utilizadas na fórmula para machos e fêmeas (BURKHOLDER E TOLL, 2000):

$$\%GC = \frac{[(-0,0034) \times (CL)^2] + [(0,0027) \times (CP)^2] - 1,9}{\text{Peso corporal (Kg)}}$$

A avaliação foi realizada previamente, 30, 60, 90 e 120 dias após o início do tratamento.

#### **4.6 - Cálculo da necessidade energética e quantidade de comida natural oferecida**

O programa de perda de peso proposto foi baseado na restrição da ingestão de energia. O cálculo das necessidades energéticas para perda de peso foi realizado baseado no RER com a seguinte fórmula:

$$\text{RER (Kcal/dia)} = 70 \times (\text{Peso ideal estimado em kg})^{0,75}$$

sendo que o peso ideal estimado foi o peso atual do animal menos 20% (BRUNETTO, 2010; BROOKS *et al.*, 2014; VENDRAMINI *et al.*, 2022).

A partir do cálculo da necessidade energética diária de cada animal, foi calculada a quantidade de comida natural cozida a ser oferecida aos cães por dia, com as devidas proporções de macronutrientes, sendo que 1 quilo da dieta natural caseira cozida continha 1000 kcal.

#### 4.7 - Tratamento

Os cães obesos foram submetidos ao programa para perda de peso durante 120 dias. O tratamento foi realizado com dieta natural caseira cozida balanceada, composta por peito de frango, batata doce, chuchu, abóbora, brócolis, cenoura, fígado de boi, suplemento Food Dog Adulto Manutenção® (anexo E) e azeite de oliva (Tabela 4). A dieta foi formulada utilizando o software NutroVet® (2018), que disponibiliza as exigências nutricionais do *National Research Council* (NRC), da Federação Europeia da Indústria de Alimentos para Animais de Estimação (FEDIAF) e da Associação Americana Oficial de Controle dos Alimentos (AAFCO).

**Tabela 4:** Composição da dieta natural e porcentagem de cada alimento na dieta

<b>Alimento cozido</b>	<b>% do alimento na dieta</b>
Peito de frango	40
Batata doce	20
Chuchu	16
Brócolis	06
Cenoura	06
Abóbora	06
Fígado de boi	04
Azeite de oliva	0,5
Food Dog Adulto Manutenção - Botupharma®	0,9

Fonte: NutroVet® (2018)

A escolha e a inclusão dos ingredientes foram realizadas levando em consideração a composição, como quantidades de proteína, carboidrato, gordura, fibra e minerais, assim como o preço acessível e a oferta desses alimentos no mercado, feira ou açougue locais. Na tabela 5 encontram-se os níveis de garantia da dieta caseira formulada, com base na matéria seca.

**Tabela 5:** Níveis de garantia da dieta caseira com base na matéria seca. Ca: cálcio; P: fósforo.

<b>Nutriente</b>	<b>%</b>	<b>g/kg</b>
<b>Umidade</b>	76,5	765,30
<b>Proteínas</b>	56	131,64
<b>Carboidrato</b>	30	71,06
<b>Gordura</b>	9,9	23,29
<b>Fibras</b>	4,5	10,5
<b>Ca:P</b>	1:0,9	1,98:1,96
<b>Energia metabolizável: 1000 kcal/kg</b>		

Fonte: NutroVet® (2018)

A dieta foi custeada, preparada e fornecida pelo tutor de cada animal, após orientações detalhadas quanto a forma de preparo e acondicionamento seguro. Os tutores foram instruídos a cozinhar separadamente cada tipo de alimento em água. Após o cozimento, cada ingrediente foi pesado de forma individualizada e todos foram acondicionados juntos, até que cada refeição do dia tivesse a quantidade exata de comida natural prescrita (Figura 6). A relação de macro e micronutrientes presentes na dieta encontra-se no anexo D.

**Figura 6:** Dietas caseiras cozidas preparadas pelos tutores dos cães. Os alimentos foram cozidos (A) e pesados separadamente (B e C), para posterior acondicionamento e refrigeração (D)



Fonte: Arquivo pessoal

#### 4.8 - Avaliação clínica

Todos os cães foram submetidos a exame físico completo previamente, 30, 60, 90 e 120 dias após o início do tratamento. As avaliações foram documentadas visando monitorar o estado de saúde dos pacientes e possíveis intercorrências durante o tratamento. No exame físico foram avaliados o nível de consciência (alerta, deprimido/apático), postura, locomoção, parâmetros vitais (frequência cardíaca e respiratória, temperatura corporal), coloração e umidade das mucosas oculopalpebral e oral, tempo de preenchimento capilar e linfonodos.

#### 4.9 - Coleta de sangue para avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial foi realizada antes do início do tratamento e 120 após. As coletas foram realizadas no período da manhã e os animais estavam em jejum de 12 horas. Os animais foram contidos manualmente em mesa de atendimento clínico de forma que o estresse dos animais fosse mínimo. Foram colhidas amostras de 10 mL de sangue venoso dos cães, diretamente da veia jugular externa com agulha (0,70 x 25 mm) e seringa estéreis. As análises foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG e no Multilab da Escola de Veterinária - UFMG

#### **4.9.1 -Avaliação hematológica**

Uma alíquota de 1 ml do sangue coletado foi acondicionada em frasco contendo o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) a 10%. Utilizou-se contador automatizado para mensuração da concentração de hemácias, hemoglobina, leucócitos e plaquetas (Aparelho Icounter Vet-Diagno®). O hematócrito foi conferido pela técnica microhematócrito com tubo capilar após centrifugação a 10.000 rpm por 5 minutos. A leucometria diferencial foi determinada por leitura em esfregaço sanguíneo, realizado em lâminas de vidro (26 x 76mm), corado pelo método Panótico rápido.

#### **4.9.2 - Avaliação bioquímica sérica, enzimática e hormonal**

Uma alíquota de 8 mL de sangue coletado foi armazenada em tubo sem anticoagulante, permaneceu em temperatura ambiente por 10 minutos e após retração do coágulo, foi submetida a centrifugação a 3.500 rpm por 5 minutos. Após a obtenção do soro, este foi fracionado e armazenado em eppendorfs de 0,5 ml. Uma amostra de soro foi imediatamente submetida a processamento em analisador bioquímico, as outras alíquotas foram congeladas a -80°C para posterior processamento. Amostras de 1 mL para dosagem de glicose foram armazenadas em tubos contendo fluoreto de sódio.

As análises da bioquímica sérica foram realizadas em aparelho analisador bioquímico semiautomático (Cobas Mira Plus - Roche®) seguindo protocolo de *kits* comerciais (Biotécnica®) para dosagens das atividades das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina - FA, aspartato aminotransferase - AST, alanina aminotransferase - ALT, gama glutamiltransferase -



GGT), concentrações séricas da proteína total, albumina, globulina, glicose, uréia, creatinina, colesterol total e triglicerídeos. Todos os outros analitos foram avaliados por espectrofotometria, pelos métodos descritos a seguir:  $\beta$ -hidroxibutirato (enzimática), homocisteína (enzimática), AGNE (enzimática - trinder), cálcio (arsenazo III), cloretos (tiocianato de mercúrio), frutossamina (NBT - azul de nitrotetrazólio de segunda geração) e magnésio (magnon sulfonado), utilizando *kits* comerciais.

A mensuração quantitativa das concentrações séricas do hormônio T4 total foi realizada pelo método de imunoensaio competitivo com o *kit* Vcheck T4 - FV.0007. O hormônio TSH foi mensurado pelo método de imunoensaio em sanduíche com o *kit* Vcheck TSH canino - FV.0008. O aparelho utilizado foi o V-check V200.

A avaliação da insulina sérica foi realizada por quimioluminescência, utilizando o analisador Immulite 2000 (Siemens®) através de *kit* comercial. A dosagem foi realizada em unicata, seguindo as recomendações do fabricante.

#### 4.10 - Cálculo do índice HOMA

Dois índices de sensibilidade à insulina foram calculados de acordo com as seguintes equações propostas por (MATTHEWS *et al.*, 1985), sendo a glicemia em mmol/L e a insulina em  $\mu\text{U}/\text{mL}$ .

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina em jejum} \times \text{glicemia} / 22,5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulina em jejum} / (\text{glicemia} - 3,5)$$

#### 4.11 - Questionário aplicado aos tutores no final do tratamento

Foi aplicado um questionário aos tutores no final do estudo visando colher informações sobre a dieta recebida pelos animais antes de iniciar o tratamento, o estilo de vida e as medicações recebidas pelos animais, a aceitação da dieta ao longo do estudo e as percepções dos tutores relativas à dieta natural cozida. As perguntas do questionário foram as seguintes:

- 1) Como era a dieta do seu cão antes do projeto e qual era a quantidade fornecida?
- 2) Como foi a aceitação do seu cão à nova dieta?
- 3) Qual era o nível de atividade física do seu animal antes do projeto? Considerar como atividade física o passeio ou a brincadeira com duração de, pelo menos, 15 a 20 minutos.
- 4) Seu cão faz o uso de alguma medicação? Se sim, qual?
- 5) Durante o projeto, o quanto foi seguida a dieta prescrita?
- 6) Durante ou após o projeto, quais alterações você observou no seu cão?
- 7) O que você achou da preparação da dieta do seu cão?
- 8) Você vai continuar o oferecimento da alimentação natural cozida para o seu cão? Por quê?

## 5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo *software* GraphPad Prism 5.0®. A normalidade de distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal foram comparados pelo teste T pareado e os sem distribuição normal pelo teste de Wilcoxon. A associação entre as variáveis dependentes (peso, escore corporal, circunferência abdominal e porcentagem de gordura corporal) e independentes (demais) foi realizada pelo Coeficiente de Correlação de Pearson para aquelas com distribuição normal e Coeficiente de Correlação de Spearman para as sem distribuição normal. A correlação foi considerada insignificante de 0,00 a  $\pm 0,29$ ; fraca de  $\pm 0,30$  a  $\pm 0,49$ ; moderada de  $\pm 0,50$  a  $\pm 0,69$ ; forte de  $\pm 0,70$  a  $\pm 0,89$ ; e muito forte de  $\pm 0,90$  a  $\pm 1$  (MUKAKA, 2012). Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado para significância estatística.

## 6- RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão 40 animais, sendo que 16 (40%) não finalizaram o tempo total de tratamento e foram retirados do estudo. Dois destes animais vieram a óbito (um por complicações anestésicas durante procedimento para correção de luxação patelar e o outro por complicações respiratórias devido a quadro neurológico de polirradiculoneurite). Um animal iniciou terapia com fenobarbital e glicocorticoide para tratamento dos sinais clínicos decorrentes de tumor encefálico diagnosticado presuntivamente por ressonância magnética do encéfalo. Quanto aos outros 13 (32%) animais, os tutores não se adaptaram à rotina de oferecimento de alimentação natural como único alimento, seja por falta de tempo para preparar as refeições, pelo custo mais elevado da dieta natural em relação ao que era oferecido anteriormente, por terem trabalho extra na rotina diária ou por sentirem a necessidade de continuar oferecendo petiscos e outros alimentos que não estavam incluídos na prescrição.

Portanto, 24 (60%) cães concluíram o estudo, após permanecerem 16 semanas sob regime alimentar com alimentação natural cozida mais suplementação, prescrita de acordo com a quantidade de energia calculada individualmente, a fim de proporcionar déficit calórico.

Os 24 animais obesos estudados apresentavam idade entre 3 e 12 anos ( $6,7 \pm 2,3$  anos), sendo 6 machos (25%) e 18 fêmeas (75%). Vinte e dois cães (92%) eram esterilizados. Foram considerados idosos os cães que apresentavam idade  $\geq 8$  anos, contabilizando 9 animais (38%), todos os outros cães (62%) encontravam-se na faixa etária entre 3 e 7 anos, e foram classificados como adultos. O peso inicial variou entre 6,85 e 45,65 quilos (mediana=15,93). Na primeira avaliação antes de iniciar o tratamento, 5 animais (20,8%) apresentaram ECC 8 e 19 (79,2%) ECC 9 (Figura 7), numa escala de 1 a 9 pontos descrita por Laflamme (1997). Dez cães (42%) foram identificados como sem raça definida. Shih tzu (21%), beagle (8%), pug (8%), poodle (4%), cocker inglês (4%), chow chow (4%), spitz alemão (4%) e lhasa apso (4%) foram as raças representadas. As informações referentes aos animais deste grupo estão apresentadas na tabela 6.

**Figura 7:** Animais obesos classificados com escore de condição corporal 9, numa escala de 1 a 9 pontos (Laflamme, 1997), selecionados para iniciar o tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias. Os animais apresentam grandes depósitos de gordura na região do tórax, coluna vertebral, base da cauda e pescoço, ausência de cintura e reentrância abdominal.



Fonte: Arquivo pessoal

**Tabela 6:** Informações referentes aos 24 animais obesos antes de iniciarem o tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada.

<b>Animal</b>	<b>Raça</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso inicial (Kg)</b>	<b>Condição sexual</b>	<b>ECC</b>
1	srd	F	10	24,2	C	9
2	shih tzu	F	3	11,5	C	9
3	poodle	F	10	9,7	C	9
4	beagle	F	5	16,2	NC	9
5	srd	F	8	10,3	C	9
6	srd	F	5	18,4	C	8
7	shih tzu	F	5	8,5	NC	9
8	srd	F	9	14,6	C	8
9	srd	F	4	17,9	C	8
10	pug	M	8	15,1	C	9
11	beagle	F	4	24,3	C	9
12	shih tzu	F	6	7,65	C	9
13	srd	M	6	19,2	C	9
14	cocker inglês	F	5	20	C	9
15	shih tzu	M	7	15,65	C	9
16	chowchow	F	6	29,95	C	9
17	srd	M	12	45,65	C	9
18	spitz alemão	M	5	6,850	C	8
19	srd	F	6	20,6	C	9
20	pug	F	5	13,0	C	9
21	srd	F	8	22,8	C	9
22	shih tzu	M	10	11,45	C	8
23	srd	F	7	27,5	C	9
24	lhasa apso	F	8	8,6	C	9

F: fêmea, M: macho, ECC: escore de condição corporal, C: castrado (a), NC: não castrado (a), srd: sem raça definida.

De acordo com as respostas do questionário aplicado no final do tratamento, antes de iniciarem o projeto de emagrecimento, dos 24 animais, 6 (25%) comiam apenas ração seca convencional para manutenção, 1 animal comia apenas comida caseira não balanceada e os outros 17 (71%) animais se alimentavam de ração seca mais comida caseira e petiscos no geral. Dois (8%) tutores ofereciam a quantidade de ração recomendada pelo médico veterinário responsável, dez (42%) tutores seguiam as quantidades recomendadas no pacote da ração, cinco (21%) tutores não deixavam comida à vontade, mas definiam uma quantidade que achavam ideal para o animal e ofereciam aquela quantidade diariamente. Os outros 7 (29%) tutores deixavam alimento à vontade para seus cães. Além disso, 8 (33%) animais eram sedentários e não faziam nenhum tipo de atividade física, nem mesmo passeio curto, 3 (12%) animais se exercitavam uma vez por semana, 8 (33%) de 2 a 4 vezes por semana e 5 (21%) todos os dias da semana.

Durante o exame físico realizado aos 30, 60, 90 e 120 dias após início da dieta, todos os animais apresentaram-se sem alterações clínicas e os tutores não relataram intercorrências referentes ao estado de saúde dos cães. Todos os tutores também informaram que os seus animais comeram com apetite toda a quantidade de comida oferecida diariamente, além de reduzirem ao longo das semanas, o hábito de pedir comida várias vezes ao dia. Outras percepções relatadas pelos tutores foram a melhora na disposição e aumento voluntário no nível de atividade física dos animais, diminuição da ingestão de água diária sem alteração no volume urinário, menor volume de fezes e estas com odor mais discreto.

Ao exame do percentual de gordura corporal (%GC), a porcentagem de massa gorda média inicial foi superior a 48% e o tratamento empregado com dieta natural caseira cozida suplementada resultou em taxa de perda de peso semanal média de  $1,00 \pm 0,37\%$ . No final do tratamento, aos 120 dias, o emagrecimento resultou em perda mediana de 16% do peso corporal, com redução significativa do %GC de 48,83% para 27,59%.

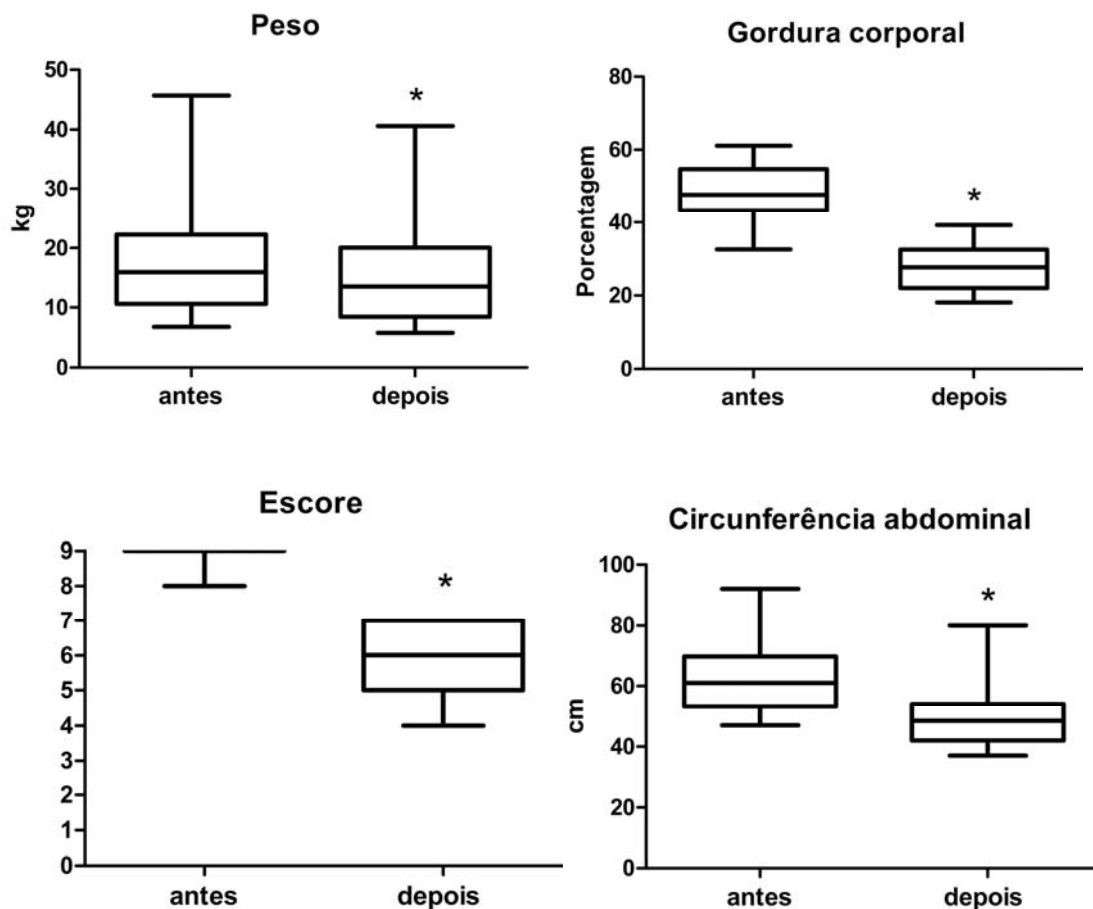
Houve também redução significativa do peso, do ECC e da circunferência abdominal (CA) dos cães após 16 semanas de tratamento (Tabela 7 e Figura 8). No final do tratamento os animais apresentaram ECC médio de 6 (Figura 9). Os valores do peso, %GC, ECC e CA dos cães antes e depois do tratamento encontram-se no apêndice A.

**Tabela 7:** Peso, percentual de gordura corporal, escore de condição corporal e circunferência abdominal dos cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias

	Antes	Após	Valor de p
Peso (Kg)	15,93 (6,85-45,65)	13,50(5,85-40,60)	<0,0001*
%GC	48,83±7,76	27,59 ±5,82	<0,0001*
ECC	9 (8-9)	6(4-7)	<0,0001*
CA	61(47-92)	48,50(37-80)	<0,0001*

%GC: percentual de gordura corporal, ECC: escore de condição corporal, CA: circunferência abdominal. Média e desvio padrão para dados paramétricos; mediana e percentis (5 e 95) para dados não paramétricos. \* representa diferença significativa de médias pelo teste T pareado e de medianas pelo teste Wilcoxon ( $p < 0,05$ )

**Figura 8:** Gráficos de Boxplot representando a diferença estatística das variáveis antes e 120 dias após a introdução da dieta natural caseira cozida suplementada. Peso, circunferência abdominal e escore corporal diferem estatisticamente pelo teste de Wilcoxon e gordura corporal pelo teste T pareado ( $p < 0,05$ )



**Figura 9:** Animais classificados com escore de condição corporal 6, numa escala de 1 a 9 pontos (Laflamme, 1997) após tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias. Os animais apresentam costelas palpáveis com leve excesso de camada de gordura, cintura evidente quando vista de vista mas não proeminente e reentrância abdominal aparente.



Fonte: Arquivo pessoal

Entre os tutores, 21 (88%) disseram ter seguido a dieta rigorosamente, no entanto 3 (12%) relataram ter dado ração ou outro tipo de alimento em momentos pontuais, além da comida natural prescrita. Quanto à preparação da dieta, a percepção de 11 (46%) tutores foi que a dieta é de fácil e rápida preparação, outros 11 (46%) tutores relataram ser fácil a preparação, no



entanto, demanda muito tempo e 2 (8%) tutores acharam a preparação muito difícil e com muito gasto de tempo. Apesar da maioria dos tutores relatar que o tempo de preparo é alto, 23 (96%) disseram que manteriam a dieta natural cozida na rotina dos cães, apenas 1 tutor disse que iria introduzir a ração terapêutica para obesidade em algumas ocasiões.

Dentre os 24 animais, 7 (29%) recebiam medicação para tratamento de doenças crônicas. Dois animais tinham o diagnóstico de dermatite atópica e eram medicados com oclacitinib (Apoquel®) e os outros 5 animais recebiam a medicação gabapentina para tratamento de dor osteoarticular crônica.

Na avaliação laboratorial hematológica, não houve diferença estatística no hematócrito, na concentração de hemoglobina, na contagem total e diferencial de leucócitos e na contagem de plaquetas, com exceção do aumento significativo nos monócitos observado aos 120 dias (Tabela 7). Todos os parâmetros se mantiveram dentro dos valores de referência ao final do tratamento. Os resultados dos exames hematológicos realizados nos animais antes e após o tratamento e os valores de referência adotados (Schalm's Veterinary Hematology - (WEISS; JANE WARDROP, 2011) estão apresentados nos apêndices B, C e H.

**Tabela 8:** Parâmetros hematológicos dos 24 cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias.

	Antes	Depois	Valor de p
Ht (%)	46,76±3,5	47,21±4,5	0,6446
Hb (g/dl)	16,55±1,17	17,08±1,78	0,1100
Leu. totais (µL)	11557±2519	12176±3257	0,2114
Neutrófilos	9031(4891-14365)	7935(3550-22618)	0,6373
Linfócitos	1977±966.1	2090±819.1	0,5398
Monócitos	313,3 (0-774,0)	677 (0-2057)	0,0093*
Eosinófilos	382,5 (0-945,0)	600,5 (0-3950)	0,1172
Plaquetas	273500±95408	244792±84719	0,0664

Ht(%): percentual do hematócrito, Hb: hemoglobina, Leu: leucócitos. Média e desvio padrão para dados paramétricos; mediana e percentis (5 e 95) para dados não paramétricos. \* Representa diferença significativa da mediana pelo teste Wilcoxon ( $p < 0,05$ ).

Na avaliação bioquímica, foi observado aumento estatisticamente significativo nos valores séricos de uréia e creatinina após o emagrecimento, sendo que os valores se mantiveram dentro do intervalo de referência descrito por Kaneko (2014). Observou-se diminuição significativa na atividade da fosfatase alcalina, triglicerídeos, colesterol, homocisteína, cálcio, proteína total e globulina (Figura 10). Apesar do balanço energético negativo promovido ter resultado em perda de peso significativa, não houve diferença estatística nos valores séricos de NEFA e  $\beta$ -hidroxibutirato entre os períodos pré e pós-tratamento (Tabela 9). Os resultados dos exames bioquímicos realizados nos animais antes e após o tratamento estão apresentados nos apêndices D, E e F.

Com o emagrecimento dos cães, também houve redução significativa dos valores séricos de glicose, frutossamina e insulina. Quanto aos índices de sensibilidade à insulina, o índice HOMA-IR também apresentou redução significativa com a perda de peso, enquanto o índice HOMA-B não apresentou diferença estatística (Tabela 10 e figura 11).

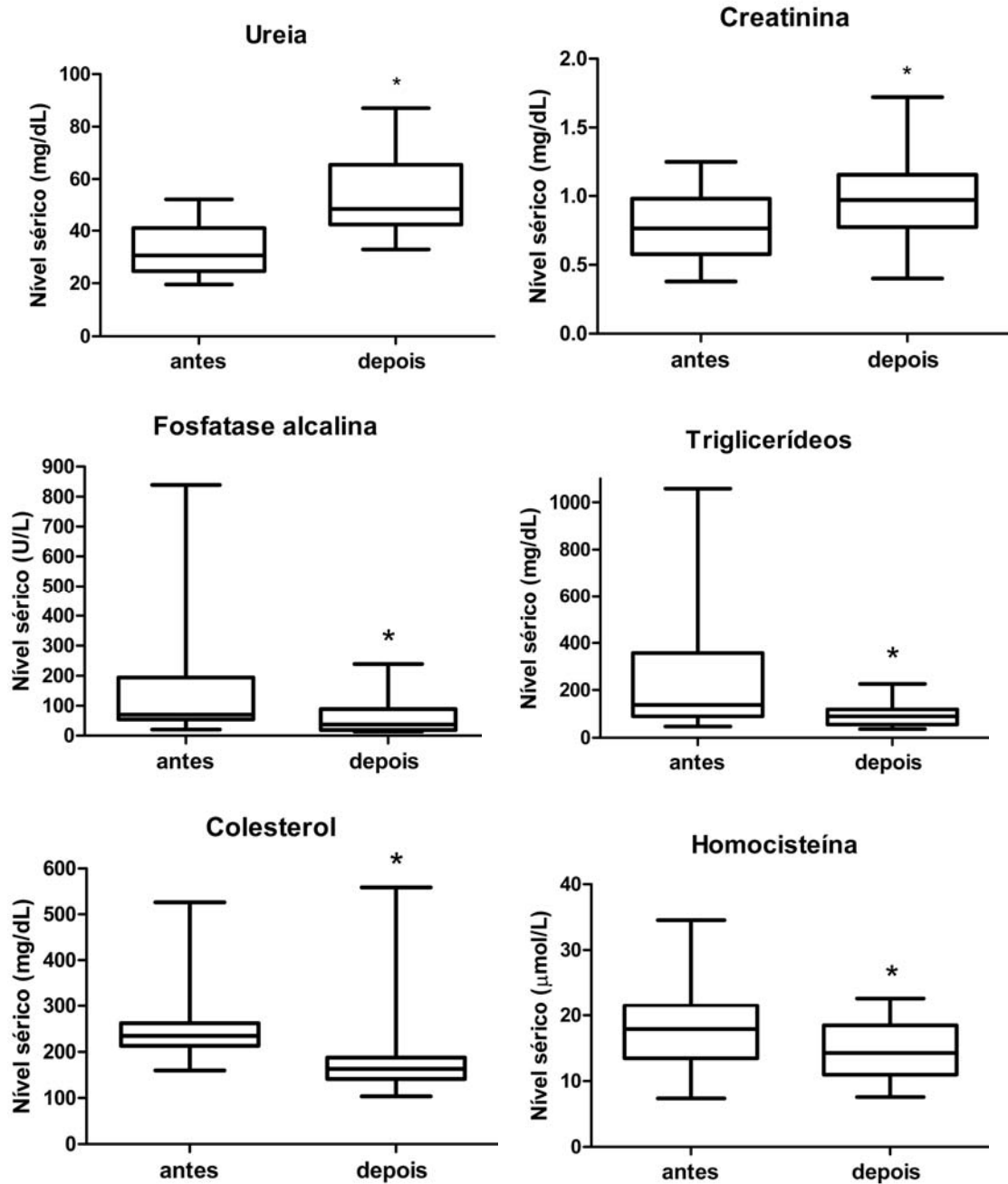
Os resultados dos exames de glicose, insulina, frutossamina e índices HOMA realizados nos animais antes e após o tratamento estão apresentados no apêndice G.

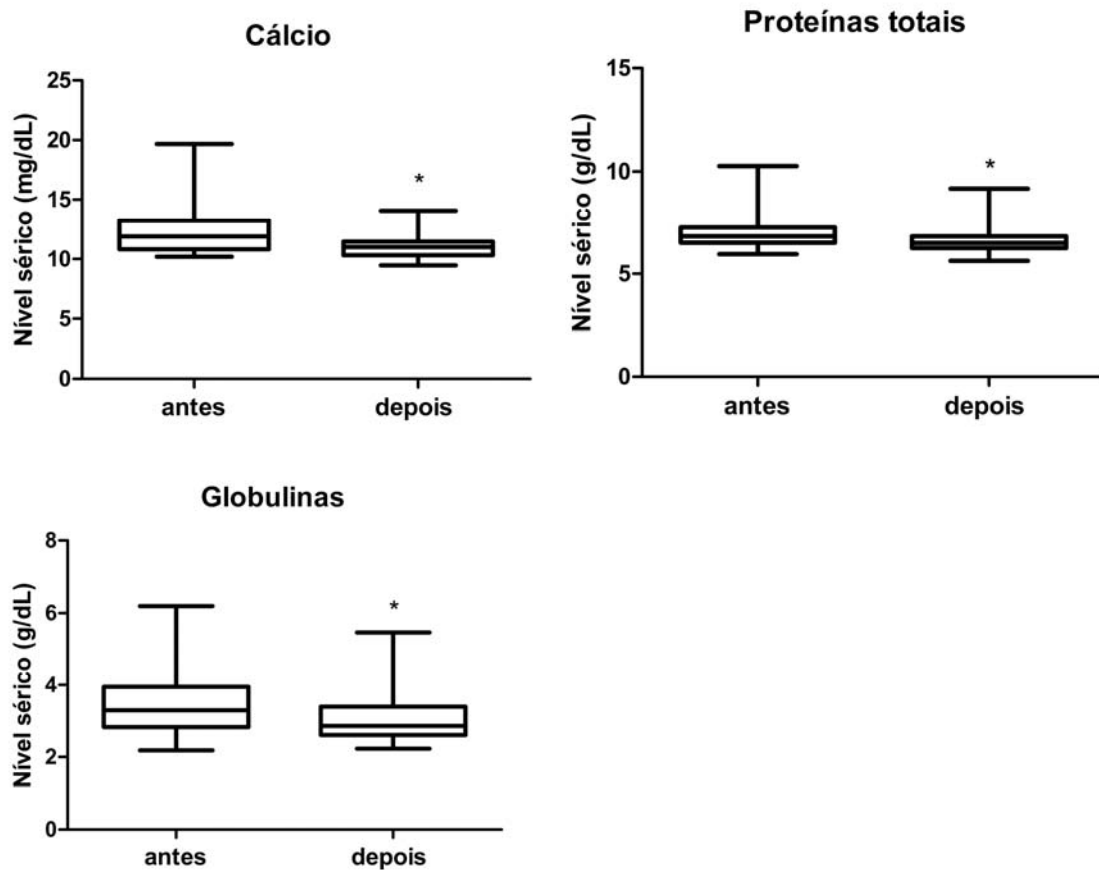
**Tabela 9:** Parâmetros bioquímicos dos cães antes e após o tratamento para emagrecimento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias.

	Antes	Depois	Valor de p
Uréia (mg/dL)	32,81±9,71	53,23±14,89	<0,0001*
Creatinina (mg/dL)	0,79±0,24	0,97±0,30	0,0044*
AST (U/L)	25,95(13,0-59,20)	28,95(21,9-103,0)	0,1096
ALT (U/L)	41,75(24,0-126,2)	43,95(25,1-136,9)	0,7642
FA (U/L)	70,35(20,7-838,5)	37,15(13,8-238,9)	0,0003*
GGT (U/L)	4,04±2,47	4,44±2,33	0,4167
Proteína total (g/dL)	6,83(5,96-10,27)	6,50(5,63-9,17)	0,0049*
Albumina (g/dL)	3,60±0,32	3,55±0,43	0,5149
Globulina (g/dL)	3,30(2,18-6,20)	2,86(2,23-5,46)	0,0075*
Triglicerídeos (mg/dL)	145,8(48,36-1057)	93,35(36,85-225,9)	0,0004*
Colesterol (mg/dL)	234,9(159,5-526,2)	165,7(103,5-558,6)	0,0003*
Cálcio (mg/dL)	11,92(10,2-19,67)	11,01(9,46-14,07)	0,0034*
Magnésio (mg/dL)	2,14(1,76-4,46)	2,24(1,70-2,61)	0,8081
Cloretos (mEq/L)	107,9(98,7-144,5)	105,0(97,98-111,9)	0,0503
Homocisteína (µmol/L)	17,98±5,59	14,55±4,51	0,0020*
NEFA (mmol/L)	0(0-0,89)	0(0-0,56)	0,3942
β-hidroxibutirato (mmol/L)	0(0-0,05)	0(0-0,07)	0,1724

AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, GGT: gama glutamiltransferase, FA: fosfatase alcalina, NEFA: *non esterified fatty acids*. Média e desvio padrão para dados paramétricos; mediana e percentis (5 e 95) para dados não paramétricos. \* Representa diferença significativa de médias pelo teste T pareado e de medianas pelo teste Wilcoxon ( $p < 0,05$ ).

**Figura 10:** Gráficos de Boxplot representando a diferença estatística das variáveis antes e 120 dias após a introdução da dieta natural cozida. Fosfatase alcalina, triglicerídeos, colesterol, cálcio, proteína total e globulina diferem estatisticamente pelo teste de Wilcoxon e ureia, creatinina e homocisteína pelo teste T pareado ( $p < 0,05$ ).



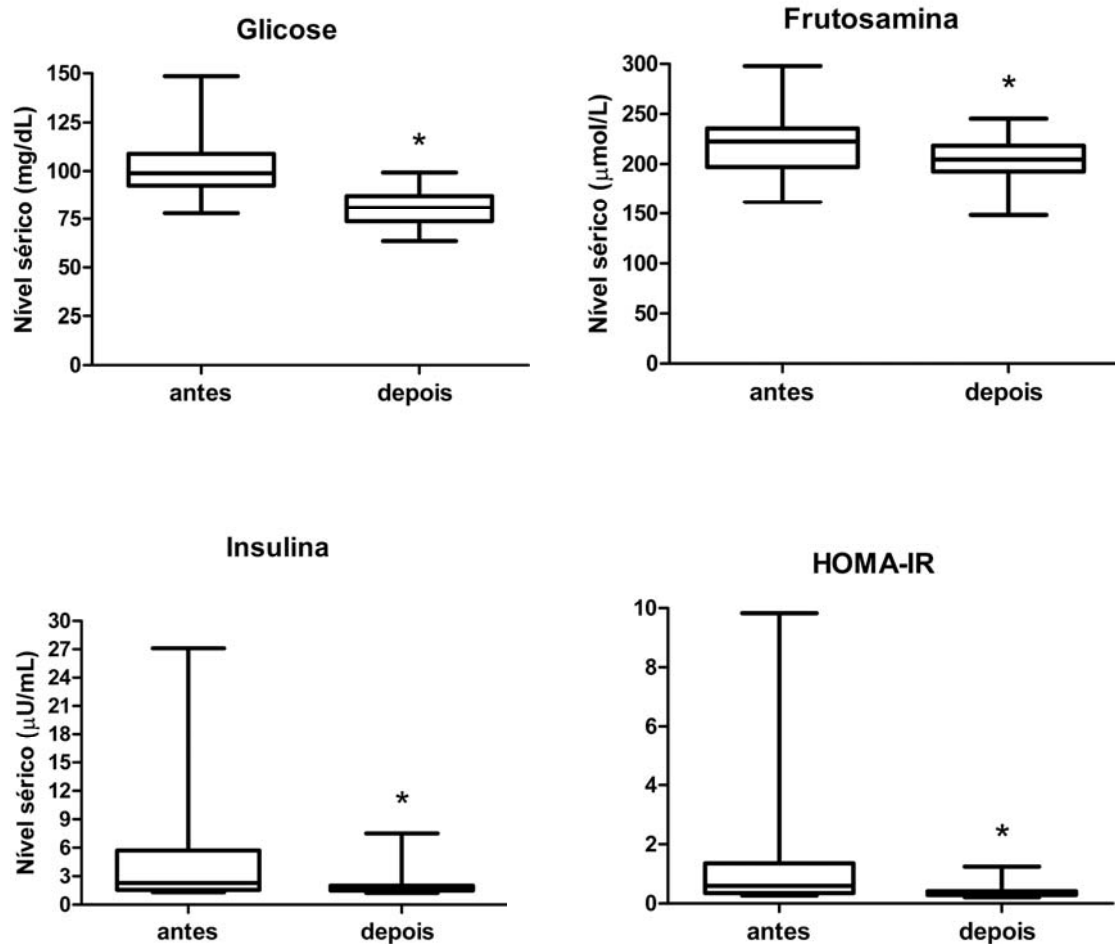


**Tabela 10:** Valores séricos de glicose, frutossamina, insulina, e índices HOMA-IR e HOMA%B dos cães antes e após o tratamento com dieta natural caseira cozida suplementada por 120 dias.

	<b>Antes</b>	<b>Depois</b>	<b>Valor de p</b>
Glicose (mg/dL)	101,4±16,87 <sup>a</sup>	80,25±9,33 <sup>b</sup>	< 0,0001*
Frutossamina (μmol/L)	219,8±33,40 <sup>a</sup>	203,6±20,15 <sup>b</sup>	0,0019*
Insulina (μU/mL)	2,29(1,30-27,10) <sup>a</sup>	1,82(1,24-7,50) <sup>b</sup>	0,0041*
HOMA-IR	0,59(0,27-9,8) <sup>a</sup>	0,34(0,21-1,24) <sup>b</sup>	0,0003*
HOMA-%B	29,33(10,13-183,6) <sup>a</sup>	39,17(-3260-1667) <sup>a</sup>	0,2713

Média e desvio padrão para dados paramétricos; mediana e percentis (5 e 95) para dados não paramétricos. \* Representa diferença significativa de médias pelo teste T pareado e de medianas pelo teste Wilcoxon ( $p < 0,05$ )

**Figura 11:** Gráficos de Boxplot representando a diferença estatística das variáveis antes e 120 dias após a introdução da dieta natural caseira cozida suplementada. Glicose e frutossamina diferem estatisticamente pelo teste T pareado, insulina e HOMA-IR pelo teste de Wilcoxon ( $p < 0,05$ )



Verificou-se correlação positiva forte entre a insulina e o índice HOMA-IR, e correlação negativa forte entre a glicose e o índice HOMA%B. Correlação positiva moderada foi observada entre homocisteína e ECC, %GC, insulina, índice HOMA-IR, e cálcio; entre colesterol e ECC, %GC e CA; entre triglicerídeos e %GC; e também entre insulina e índice HOMA%B. Todas as demais correlações foram consideradas fracas. Os coeficientes de correlação de Spearman e de Pearson da associação entre as variáveis encontram-se na tabela 11 e 12.

**Tabela 11:** Correlação linear simples entre as variáveis peso, escore de condição corporal, circunferência abdominal e percentual de gordura corporal com as demais.

	Peso		ECC		CA		% GC	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Fosfatase alcalina</b>	-0,06	0,70	0,29	0,07	0,09	0,57	<b>0,34</b>	<b>0,03</b>
<b>Glicose</b>	-0,06	0,68	<b>0,43</b>	<b>0,007</b>	0,15	0,35	<b>0,40</b>	<b>0,01</b>
<b>Proteína total</b>	0,19	0,24	0,29	0,07	0,32	0,05	<b>0,37</b>	<b>0,02</b>
<b>Albumina</b>	-0,22	0,18	-0,07	0,67	-0,77	0,09	-0,01	0,09
<b>Globulina</b>	0,31	0,06	0,23	0,16	<b>0,43</b>	<b>0,008</b>	0,29	0,07
<b>Frutosamina</b>	-0,15	0,36	0,31	0,06	-0,001	0,06	0,30	0,99
<b>Homocisteína</b>	0,05	0,77	<b>0,51</b>	<b>0,001</b>	0,27	0,09	<b>0,55</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cálcio</b>	0,16	0,33	<b>0,41</b>	<b>0,01</b>	<b>0,38</b>	<b>0,01</b>	<b>0,47</b>	<b>0,003</b>
<b>NEFA</b>	0,08	0,62	0,06	0,73	0,12	0,46	0,15	0,36
<b>β-Hidroxiacetato</b>	-0,21	0,21	-0,19	0,25	-0,26	0,10	-0,13	0,10
<b>Triglicerídeos</b>	0,08	0,61	<b>0,47</b>	<b>0,003</b>	<b>0,33</b>	<b>0,04</b>	<b>0,52</b>	<b>0,0007</b>
<b>Colesterol</b>	0,29	0,07	<b>0,59</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,52</b>	<b>0,0008</b>	<b>0,54</b>	<b>0,0005</b>
<b>Insulina</b>	0,11	0,49	0,23	0,17	0,27	0,09	<b>0,32</b>	<b>0,04</b>
<b>HOMA-IR</b>	0,12	0,46	<b>0,39</b>	<b>0,01</b>	<b>0,35</b>	<b>0,03</b>	<b>0,49</b>	<b>0,001</b>
<b>HOMA %B</b>	0,14	0,39	-0,17	0,29	0,10	0,52	-0,08	0,62

ECC: escore de condição corporal; CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; NEFA: ácidos graxos livres não esterificados. Os valores em vermelho indicam correlação significativa; os valores em negrito indicam  $p < 0,05$ . Coeficiente de Correlação de Pearson para as variáveis com distribuição normal e Coeficiente de Correlação de Spearman para as sem distribuição normal.

**Tabela 12:** Correlação linear simples entre as variáveis homocisteína, glicose, insulina, frutosamina, HOMA-IR, HOMA-B, triglicerídeos, colesterol, fosfatase alcalina e cálcio.

	HOMOC		Glicose		Insulina		FRU		HOMA-IR		HOMA-B		TRI		COL		FA		Cálcio	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>HOMOC</b>	-	-	0,05	0,76	<b>0,53</b>	<b>0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>0,004</b>	<b>0,50</b>	<b>0,001</b>	0,23	0,16	<b>0,47</b>	<b>0,003</b>	0,23	0,17	0,18	0,28	<b>0,60</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glicose</b>	0,05	0,76	-	-	-0,05	0,74	0,31	0,06	<b>0,33</b>	<b>0,04</b>	<b>-0,74</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,03	0,86	0,10	0,53	0,03	0,86	0,04	0,81
<b>Insulina</b>	<b>0,53</b>	<b>0,001</b>	-0,05	0,74	-	-	0,04	0,83	<b>0,88</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,62</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,21	0,20	-0,06	0,71	0,19	0,26	0,20	0,22
<b>FRU</b>	<b>0,46</b>	<b>0,004</b>	0,31	0,06	0,04	0,83	-	-	0,11	0,51	-0,23	0,16	<b>0,40</b>	<b>0,01</b>	<b>0,36</b>	<b>0,02</b>	-0,07	0,65	<b>0,35</b>	<b>0,03</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>0,50</b>	<b>0,001</b>	<b>0,33</b>	<b>0,04</b>	<b>0,88</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,11	0,51	-	-	0,26	0,12	0,25	0,12	-0,011	0,94	0,19	0,25	0,24	0,15
<b>HOMA-B</b>	0,23	0,16	<b>-0,74</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,62</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,23	0,16	0,26	0,12	-	-	0,09	0,59	-0,031	0,85	0,12	0,47	0,06	0,73
<b>TRI</b>	<b>0,47</b>	<b>0,003</b>	0,03	0,86	0,21	0,20	<b>0,40</b>	<b>0,01</b>	0,25	0,12	0,09	0,59	-	-	<b>0,45</b>	<b>0,004</b>	0,17	0,32	<b>0,46</b>	<b>0,004</b>
<b>COL</b>	0,23	0,17	0,10	0,53	-0,06	0,71	<b>0,36</b>	<b>0,02</b>	-0,01	0,94	-0,03	0,85	<b>0,45</b>	<b>0,004</b>	-	-	<b>0,35</b>	<b>0,03</b>	<b>0,34</b>	<b>0,03</b>
<b>FA</b>	0,18	0,28	0,03	0,86	0,19	0,26	-0,07	0,65	0,19	0,25	0,12	0,47	0,17	0,32	<b>0,35</b>	<b>0,03</b>	-	-	0,25	0,14
<b>Cálcio</b>	<b>0,60</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,04	0,81	0,20	0,22	<b>0,35</b>	<b>0,03</b>	0,24	0,15	0,06	0,73	<b>0,46</b>	<b>0,004</b>	<b>0,34</b>	<b>0,03</b>	0,25	0,14	-	-

HOMOC: homocisteína, FRU: frutosamina; TRI: triglicerídeos; COL: colesterol; FA: fosfatase alcalina. Coeficiente de Correlação linear de Pearson para as variáveis com distribuição normal e Coeficiente de Correlação de Spearman para as sem distribuição normal. Os valores em vermelho indicam correlação significativa; os valores em negrito indicam  $p < 0,05$ .

## 7- DISCUSSÃO

Este estudo avaliou 24 cães obesos, sendo a maioria dos animais do sexo feminino, esterilizados e sem raça definida. As três raças mais bem representadas foram shih tzu, beagle e pug. Essa amostragem condiz com dados da literatura consultada. McGreevy *et al.* (2005), Colliard *et al.* (2006), Usui *et al.* (2016) e Porsani *et al.* (2020) observaram que fêmeas e animais esterilizados são mais propensos à obesidade. Porsani *et al.* (2020) também observou maior prevalência de obesidade em cães sem raça definida, Usui *et al.* (2016) relataram as raças beagle e shih tzu como umas das 10 raças mais representativas em seu estudo, assim como Pegram *et al.* (2021) observaram os pugs e os beagles.

Para o tratamento da obesidade, foi utilizada uma dieta à base de comida natural caseira cozida suplementada. Durante os 120 dias do estudo, todos os cães submetidos ao programa de perda de peso apresentaram boa aceitação e consumo satisfatório, o que demonstra boa palatabilidade, mesmo a dieta apresentando baixo teor de gordura (9,7%) em sua composição (TOLL *et al.*, 2010). Além disso, considera-se que os altos níveis de proteína (56% na matéria seca) e umidade (76,5%) da dieta natural empregada, conferiram saciedade aos animais, visto que se adaptaram aos horários das refeições e melhoraram consideravelmente o comportamento de pedir comida aos tutores várias vezes ao dia. De acordo com German *et al.* (2010a) e Toll *et al.* (2010), dietas com baixo teor de gordura e altos níveis de proteína como a utilizada neste estudo são recomendadas para o tratamento da obesidade, visto apresentarem menor densidade calórica e conferirem maior saciedade.

Durante as avaliações presenciais realizadas aos 30, 60, 90 e 120 dias após o início do tratamento, todos os animais apresentaram parâmetros do exame físico dentro da normalidade. Apesar dos tutores relatarem diminuição no volume de água ingerida diariamente pelos cães, também observaram manutenção do volume urinário, e ao exame físico, os animais se apresentaram hidratados com mucosas úmidas. Tal achado sugere que esta alteração no consumo de água se deve ao alto teor de umidade da dieta (76,5%), em torno de sete vezes maior que o de uma ração seca convencional de manutenção, e que os animais recebiam através das refeições quantidade de água suficiente para manter a hidratação.



Assim como o peso, a CA, o ECC e o %GC dos cães obesos diminuíram significativamente com o tratamento realizado utilizando a dieta natural cozida. Quinze animais (62%) saíram da condição de obesos para classificação de sobrepeso (ECC 6), e 9 animais (38%) para a classificação de peso ideal (ECC 4 ou 5), em 120 dias de tratamento. Foi observada correspondência entre os valores de ECC e %GC dos animais ao longo das avaliações. De forma geral, antes do tratamento os animais apresentavam ECC mediano 9 com %GC médio de 48,83%. Após o tratamento estes valores diminuíram para 6 e 27,59% respectivamente. De acordo com Brooks *et al.* (2014) e Laflamme (1997 e 2006), o ECC 9 corresponde a 40 a 45% de gordura corporal, e o escore 6 equivale a 25 a 29%.

De acordo com Li *et al.* (2012), a utilização do método da classificação do ECC através da escala de pontos em conjunto com a realização de medidas morfométricas para estimativa da gordura corporal, aumenta a sensibilidade para detectar o excesso de peso e suas repercussões metabólicas em cães de pequeno e médio porte, visto que o ECC e o %GC apresentam diferentes forças de correlação com diferentes metabólitos plasmáticos, especialmente lipídeos e insulina. Semelhante ao observado por Li *et al.* (2010) e Ramos e Castillo (2020), o presente estudo também observou correlação positiva significativa do ECC e da %GC com diferentes metabólitos que se alteram em animais obesos, especialmente insulina, glicose, triglicerídeos, colesterol, homocisteína, índice HOMA-IR e fosfatase alcalina.

A CA, mensuração morfométrica utilizada para estimar o acúmulo de gordura visceral, também apresentou correlação positiva com lipídios e parâmetros bioquímicos que indicam alterações metabólicas, como colesterol ( $r= 0,52$ ;  $p= 0,008$ ), globulina ( $r= 0,43$ ;  $p= 0,008$ ), cálcio ( $r= 0,38$ ;  $p= 0,01$ ), índice HOMA-IR ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,03$ ) e triglicerídeos ( $r= 0,33$ ;  $p= 0,04$ ). Logo, tais métodos para diagnóstico da obesidade canina podem se complementar para uma avaliação mais precisa das alterações metabólicas induzidas como resultado do aumento da adiposidade.

Tais correlações positivas observadas entre os parâmetros que estimam a condição corporal dos cães e os que avaliam as alterações no metabolismo lipídico e da glicose podem ser justificadas devido os depósitos de gordura visceral serem considerados metabolicamente mais ativos e com maior atividade lipolítica, e contribuem mais para a RI do que a gordura subcutânea, uma vez que a lipólise visceral leva a um aumento do fornecimento de AGLs ao fígado através da circulação portal. O aumento dos AGLs leva ao aumento da síntese de triglicerídeos e à

produção no fígado de apolipoproteína B, principal componente proteico da lipoproteína de densidade muito baixa (LDL), resultando em hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (CHEN *et al.*, 2008; JIANG *et al.*, 2022).

A perda de peso média semanal dos cães avaliados foi de  $1,00 \pm 0,37\%$  e foi considerada satisfatória, visto que a meta do tratamento era promover uma perda de 1 a 2% do peso corporal por semana. De acordo com Laflamme e Kuhlman (1995) e Brooks *et al.* 2014, a perda de peso gradual proporciona melhor chance de sucesso a longo prazo no controle da obesidade em cães e previne a perda de massa muscular durante o emagrecimento.

No entanto, não foram todos os tutores que relataram ter seguido a dieta rigorosamente, três (12%) ofereceram ração ou outro tipo de alimento durante o tratamento, o que provavelmente impactou no *déficit* calórico proposto com a quantidade de comida natural calculada e prescrita para cada animal, visto que as taxas de perda de peso média semanal dos animais desses tutores foram as menores observadas, como 0,43%, 0,60% e 0,64%. Se todos os tutores tivessem seguido a dieta rigorosamente, talvez a taxa média de perda de peso semanal fosse superior a 1,00%. Além disso, 13 (54%) tutores relataram empecilhos no uso da dieta natural, como dificuldade na preparação ou muito tempo gasto no preparo e acondicionamento das refeições. Tais queixas podem ter influenciado no fornecimento exclusivo da comida natural caseira, favorecendo a oferta de ração seca convencional, vista a sua praticidade de uso.

Diferente do presente estudo, outros pesquisadores utilizaram a ração seca comercial com alto teor de proteína para tratamento da obesidade em cães domiciliados e observaram taxas de perda de peso semanal inferior a 1%, com resultados de 0,70%, 0,85% e 0,80% respectivamente (BRUNETTO, 2010; GERMAN *et al.*, 2007; TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012b). Outro estudo alcançou taxa de perda de peso semanal de 1,43%, provavelmente devido à maior restrição energética proposta aos cães, visto que a dieta foi calculada com base na redução de 30% do peso inicial (DE MARCHI *et al.* 2018). No presente estudo, o cálculo da quantidade calórica a ser ingerida diariamente foi baseado na redução de 20% do peso inicial.

Uma taxa superior de perda de peso (1,39%) foi verificada em cães mantidos em canis, sob condições controladas, com controle rigoroso da quantidade de ração terapêutica ingerida e acesso diário a local para realização de atividade física. A taxa foi quase duas vezes maior que

a do outro grupo de cães domiciliados do mesmo estudo, que apresentou 0,75% de perda semanal com o mesmo protocolo terapêutico. A menor taxa de perda de peso de cães sob cuidados de seus tutores em comparação com cães sob condições experimentais pode ser explicada pelo não cumprimento da prescrição dietética de forma rigorosa e pelo maior nível de sedentarismo dos cães domiciliados (CARCIOFI *et al.*, 2005). Cães mais ativos possuem necessidade energética de manutenção diária maior e consequentemente a resposta à restrição alimentar será superior (BERMINGHAM *et al.*, 2014).

Logo, uma compreensão do requerimento energético diário (RED) de cada indivíduo, explica porque animais com características semelhantes como peso e tamanho corporal, podem ter necessidades energéticas diferentes, pois deve-se levar em consideração o nível de atividade física, a genética e também o *status* reprodutivo. No presente estudo, os animais 7 e 24 possuíam peso (8,5 e 8,6 kg) e tamanho corporal semelhantes (porte pequeno) e receberam a mesma quantidade de comida natural diariamente, no entanto, a taxa de perda de peso média semanal desses animais não foi equivalente. O animal 7, não castrado e que praticava atividade física todos os dias, apresentou taxa de 1,62%, enquanto o animal 24, castrado e que se exercitava apenas 2 vezes por semana, apresentou taxa de 0,51%. Ainda, os outros 4 animais que praticavam atividade física todos os dias, como relatado pelos tutores, apresentaram as maiores taxas de perda de peso média semanal, como 1,74%, 1,56%, 1,57% e 1,34%. Tais achados evidenciam a importância dos hormônios sexuais e a prática de exercícios como fatores promotores de maior gasto energético, como citado por Robertson (2003), Jeusette *et al.*, (2004), Colliard *et al* (2006) e Bermingham *et al.* (2014).

Neste estudo, foram realizadas avaliações hematológicas antes de iniciar o tratamento e 120 dias após. Não foram observados parâmetros fora da normalidade antes do tratamento e estes não sofreram alterações significativas com a promoção do emagrecimento. Todos os parâmetros permaneceram dentro dos valores de referência. Resultados semelhantes foram observados por Martins *et al.* (2019a) ao avaliarem o perfil hematológico de cães obesos adultos e idosos. Os indicadores do eritrograma, leucograma e plaquetograma não apresentaram alterações nos cães obesos, independente da faixa etária. Semelhante ao observado por Piantedosi *et al.* (2016) que também não observaram alterações hematológicas em cães obesos. No entanto, resultados divergentes foram observados em outros estudos. Os valores médios de hemoglobina, contagem total de leucócitos e neutrófilos foram significativamente maiores em cães obesos em

comparação com cães aparentemente saudáveis, enquanto diferença significativa não foi encontrada em linfócitos, monócitos e eosinófilos (KUMAR *et al.*, 2022). Cães com sobrepeso e obesos também apresentaram contagem total de leucócitos mais alta em comparação com o grupo controle de cães magros, evidenciando que a obesidade pode influenciar os parâmetros hematológicos, mesmo em cães considerados sem comorbidades (BARIĆ RAFAJ *et al.*, 2016; RADA KOVICH *et al.*, 2017).

No presente estudo, observou-se aumento significativo da contagem de monócitos após a perda de peso, aos 120 dias de tratamento, ao contrário de Radakovich *et al.* (2017), que observaram número significativamente superior de monócitos no grupo de cães obesos em comparação com o grupo controle de cães magros. No entanto, em ambos os estudos o aumento de monócitos não configurou monocitose, ficando a variação dentro dos valores fisiológicos, determinados por Weiss e Jane Wardrop (2011).

Em outro estudo realizado com dieta natural, foram analisados os parâmetros hematológicos de cães saudáveis (n=21), após estes serem alimentados por 1 ano exclusivamente com comida natural cozida e balanceada com suplementos, atendendo às diretrizes do NRC, semelhante ao realizado na presente pesquisa. Antes do estudo, todos os animais eram alimentados apenas com ração comercial seca de manutenção. Foi observado aumento significativo da hemoglobina e hematócrito, mostrando melhora do perfil eritrocitário (CHAVEZ *et al.*, 2014). Apesar do presente estudo não ter observado diferença significativa nesses parâmetros antes e após o tratamento, observou-se aumento da média tanto da hemoglobina quanto do hematócrito dos cães após 120 dias recebendo dieta natural. Talvez o tempo de duração do presente estudo pode não ter sido suficiente para que fossem vistas alterações significativas nesses analitos.

Estudo conduzido por Frisk (2018) com o propósito de investigar o efeito de diferentes dietas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos, dividiu os animais em grupos com base apenas na modalidade da dieta oferecida pelos tutores: dieta natural *versus* ração seca. Os animais foram alimentados com dieta específica por pelo menos 3 meses. Os cães alimentados com comida natural, especificamente crua, apresentaram contagem de eritrócitos, hemoglobina, proteína total, ureia e creatinina significativamente mais altos, e níveis de fosfatase alcalina e colesterol total inferiores, semelhante ao observado no presente estudo, sugerindo que o tipo

de dieta pode afetar os parâmetros sanguíneos e que mais estudos devem ser feitos para avaliar o real efeito de uma dieta natural a médio ou longo prazo.

Quanto à avaliação da função renal, foi observado aumento significativo dos valores de uréia e creatinina aos 120 dias de tratamento, no entanto, estes permaneceram dentro dos parâmetros fisiológicos, sem caracterizarem azotemia. Corroborando com esses resultados, Chavez *et al.* (2014) também observaram aumento da creatinina, permanecendo dentro do valor de referência, em cães alimentados com comida natural cozida, e estes não apresentaram alterações no exame clínico ao longo do acompanhamento. Tvarijonavičiute *et al.* (2013) e Yamka, Friesen e Frantz (2006), também verificaram valores de uréia significativamente maiores no período pós emagrecimento, em cães tratados com ração seca com teores de proteína 30% e 24,9%, e Piantedosi *et al.* (2020) constataram aumento significativo da creatinina sérica no grupo de cães após perda peso.

Entretanto, Tvarijonavičiute *et al.* (2013) avaliando outros biomarcadores, observaram valores de creatinina, relação proteína creatinina urinária e cistatina C maiores no grupo de cães obesos, com redução significativa após o emagrecimento e Piantedosi *et al.* (2020) observaram valores de uréia significativamente maiores no grupo de cães obesos. Estes resultados sugerem possíveis alterações subclínicas na função renal decorrentes da obesidade, que melhoram com a perda de peso. Neste sentido, talvez a avaliação de outros parâmetros marcadores de doença renal acrescentaria informações importantes quanto à influência da obesidade na função renal.

Em contrapartida, em outros estudos utilizando ração seca comercial, nenhum efeito da dieta foi observado nos valores séricos de uréia e creatinina de cães obesos submetidos ao emagrecimento. Diez *et al.* (2004) testou 2 dietas com diferentes níveis de proteína, 47,5% e 23,8%; De Marchi *et al.* (2018) utilizou uma ração com 22% e Meena *et al.* (2021) uma ração com 34,1%. Tal achado pode ser explicado pelo fato de dietas convencionalmente processadas para cães, principalmente rações secas, levarem a uma ingestão consideravelmente menor de creatina (DOBENECKER; BRAUN, 2015).

A uréia constitui o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo e a creatinina, subproduto da degradação da creatina, é produzida naturalmente pelo organismo e também adquirida através da alimentação, sobretudo através do consumo de carnes

(ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017; KANEKO, 2014). A dieta utilizada neste estudo possuía como principal ingrediente a carne de frango e conseqüentemente alto teor de proteína (56%), o que pode ter conferido o aumento sérico dos valores de uréia e creatinina nos cães após o tratamento. Outros trabalhos corroboram com esses achados, pois tais biomarcadores renais mostraram aumento em cães alimentados com carne, especialmente cozidas (WATSON; CHURCH, 1980; WATSON; CHURCH; FAIRBURN, 1981; HARRIS; LOWE, 1995), semelhante ao observado neste estudo.

A presença de doença hepatobiliar é frequentemente reconhecida na clínica de pequenos animais com base nas atividades séricas elevadas das enzimas ALT, AST, GGT e FA. Embora não diagnostiquem alterações na função hepática, elas avaliam a integridade do hepatócito e também funcionam como marcadores de colestase, podendo indicar aumento da permeabilidade ou destruição da membrana celular do hepatócito, assim como alterações dos canalículos ou ductos biliares (JERICÓ, 2015; KANEKO, 2014).

O aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina (FA) foi documentado em cães obesos (BARIĆ RAFAJ *et al.*, 2016; DE MARCHI, 2016; PIANTEDOSI *et al.*, 2016; TRIBUDDHARATANA *et al.*, 2011; TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2019), e, a partir dos nossos resultados, 7 cães (29%) apresentavam valores de atividade dessa enzima acima do intervalo de referência antes do emagrecimento. Após o tratamento, houve redução significativa desses valores, e apenas 3 cães (12%) ainda mantinham alteração nesse parâmetro, com redução dos valores em comparação ao inicial. Yamka, Friesen e Frantz (2006), De Marchi *et al* (2018) e Meena *et al* (2021) também observaram valores significativamente mais baixos de FA em cães após redução do peso com dieta de restrição calórica, ao contrário de Diez *et al* (2004) que não observaram diminuição dessa enzima, após tratar cães obesos. Tribuddharatana *et al.* (2011), verificaram aumento da FA, ALT e GGT no grupo de cães obesos, além de associações positivas significativas dessas enzimas hepáticas com glicose, colesterol total e lipoproteína LDL. Na medicina, Chen *et al.* (2008) e Saely *et al.* (2008) verificaram correlação positiva entre essas enzimas e a síndrome metabólica, sobretudo em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

No presente estudo associações semelhantes também foram verificadas. A fosfatase alcalina apresentou correlação positiva com o percentual de gordura corporal ( $r= 0,34$ ;  $p= 0,03$ ) e com

o colesterol total ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,03$ ) e tais achados podem indicar que a atividade dessa enzima reflete importantes alterações metabólicas relacionadas à obesidade, como a esteatose hepática. Embora a atividade da fosfatase alcalina apresente alta sensibilidade e baixa especificidade para doenças hepáticas em cães, associações importantes são encontradas na literatura entre hiperlipidemia e hepatopatia vacuolar canina, com consequente aumento sérico da atividade dessa enzima. A hepatopatia vacuolar, secundária a alterações metabólicas, apresenta hepatócitos com acúmulo anormal de gordura (esteatose), glicogênio ou água (WATSON, 2017). Logo, os níveis séricos elevados da fosfatase alcalina podem estar diretamente relacionados com o quadro de hiperlipidemia apresentado pelos cães, e, além disso, a sua diminuição sérica ocorreu concomitantemente com a redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol.

No presente estudo, não foi observada diferença estatística na dosagem de cloretos antes e após o tratamento da obesidade, resultado divergente com o encontrado na literatura, visto que Radakovich *et al.* (2017) e Yamka, Friesen e Frantz (2006) observaram que cães com excesso de peso apresentam concentrações séricas significativamente menores de cloreto em comparação com controles magros, embora o mecanismo exato subjacente a esse achado ainda não esteja claro.

A relação cálcio e fósforo (1:0,9) da comida natural utilizada neste estudo encontrava-se dentro do recomendado pelo NRC (1:1 a 2:1). A dieta recebeu suplementação para balanceamento mineral, vitamínico e de aminoácidos. Devido à relação funcional e regulatória entre esses minerais, seus teores na dieta devem ser considerados juntos, sendo almejada uma relação ideal para se evitar desbalanços nutricionais e alterações metabólicas importantes (STOCKMAN; VILLAVARDE; CORBEE, 2021).

Quanto à concentração sérica de cálcio total, observou-se redução significativa após o emagrecimento dos cães. No entanto, levando-se em consideração o valor de referência (9,0-11,3 mg/dl) apontado por Kaneko (2014), os animais obesos pré-tratamento apresentavam mediana dos níveis de cálcio (11,92) acima do valor de referência, e, após o emagrecimento, foi observada normalização dos níveis, com mediana 11,01. Resultado semelhante foi relatado por Yamka, Friesen e Frantz (2006), Radakovich *et al.* (2017) e Preet *et al.* (2019), ao verificarem que o cálcio sérico de cães obesos foi superior ao de cães magros.

No presente estudo, observou-se também correlação positiva do cálcio com parâmetros bioquímicos que se alteram em disfunções metabólicas como homocisteína ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ), triglicerídeos ( $r=0,46$ ;  $p=0,004$ ), colesterol ( $r=0,34$ ;  $p=0,03$ ) e frutossamina ( $r=0,35$ ;  $p=0,03$ ), e ainda com o %GC ( $r=0,47$ ;  $p=0,003$ ), CA ( $r=0,38$ ;  $p=0,01$ ) e ECC ( $r=0,41$ ;  $p=0,001$ ), mostrando que o aumento sérico de cálcio esteve associado ao aumento da adiposidade e às alterações de índices metabólicos nos cães .

Tais achados podem estar relacionados à inflamação crônica e a todas as suas repercussões em cães obesos. Estudos apontam que a obesidade leva à alteração dos fluxos de cálcio no citosol e ao seu desequilíbrio nos tecidos e nas células imunológicas, o que por sua vez altera a homeostase celular e várias vias de sinalização. Estas alterações traduzem-se em efeitos na gliconeogênese, lipogênese, inflamação e outros processos que afetam o metabolismo (ARRUDA; HOTAMISLIGIL, 2015). Em medicina, concentrações elevadas de cálcio sérico estão associadas a risco aumentado de síndrome metabólica em pessoas idosas ou com sobrepeso e obesidade (CHO *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2023), além de evidências sugerirem um papel do cálcio elevado no metabolismo alterado da glicose (SHRIDHAR *et al.*, 2018).

Neste estudo, os valores significativamente superiores de proteína total e globulina observados nos animais obesos antes do tratamento são semelhantes aos dados obtidos por Piantedosi *et al* (2016), Radakovich *et al.* (2017) e De Marchi (2016) ao compararem parâmetros bioquímicos entre cães obesos e magros. Piantedosi *et al.* (2016) realizou também eletroforese de proteínas, e encontrou frações de  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2 globulina significativamente superiores nos cães obesos. Yamka, Friesen e Frantz (2006) e Meena *et al.* (2021) também observaram diminuição da proteína total após emagrecimento, assim como de albumina, analito que não apresentou alteração no presente estudo. O grau de adiposidade dos animais pode influenciar o aumento dos níveis de proteína total e globulina, visto que no presente estudo correlação positiva foi encontrada entre a globulina e a circunferência abdominal ( $r=0,43$ ;  $p=0,008$ ), e entre a proteína total e o %GC ( $r=0,37$ ;  $p=0,02$ ).

As alterações nas variáveis proteicas verificadas no presente estudo são observadas com frequência nos estudos envolvendo obesidade, justificando investigação mais aprofundada para determinar se podem ser devidas à inflamação sistêmica de baixo grau ou a outros mecanismos. A inflamação presente em pacientes obesos é uma justificativa plausível e diversos estudos



elucidam altos níveis de citocinas inflamatórias em cães obesos. Os pesquisadores Piantedosi *et al* (2016) e Yamka, Friesen e Frantz (2006) encontraram níveis significativamente superiores de leptina nos cães obesos, hormônio fortemente relacionado com a quantidade de tecido adiposo e com respostas pró-inflamatórias observadas na obesidade (MANCUSO, 2016; JEREMIAS *et al.*, 2020). Wakshlag *et al.* (2011b) verificaram diminuição significativa não só de leptina, como também de resistina, proteína C reativa e proteína quimiotática de monócitos-1 após o emagrecimento de cães obesos, sugerindo diminuição da inflamação.

Brunetto (2010) concluiu que a obesidade leva a um quadro inflamatório leve e crônico caracterizado por concentrações séricas aumentadas das adipocitocinas leptina, TNF- $\alpha$  e IL-6, o que poderia justificar o aumento do número de globulinas nos cães obesos como no presente estudo, visto que níveis séricos de globulina aumentam em condições inflamatórias (ZAPRYANOVA *et al.*, 2017).

No presente estudo, os valores séricos de NEFA e  $\beta$ -hidroxibutirato entre os períodos pré e pós-tratamento não mostraram diferença significativa. Visto que esses analitos, ao serem transportados no plasma sanguíneo, sobretudo durante o jejum ou em situações de ingestão calórica reduzida, como em períodos de emagrecimento, funcionam como substrato energético para o organismo (DOLL *et al.*, 2022), supõe-se que a restrição calórica promovida com o tratamento, induziu balanço energético negativo, lipólise e cetogênese de forma controlada e segura, permitindo a utilização desses metabólitos como fonte alternativa de energia pelos tecidos extra-hepáticos de forma eficiente, não configurando quadro de cetose durante o período de emagrecimento. Outra justificativa para não ter sido observada diferença nesses analitos pode ter sido o período em que a coleta das amostras de sangue foi realizada, visto que aos 120 dias de tratamento, os animais provavelmente não estariam apresentando lipólise de forma expressiva.

Em contrapartida, aumento significativo de NEFA foi relatado em cães obesos superalimentados e posteriormente submetidos a dieta com alta restrição energética com ração seca (JEUSETTE *et al.*, 2005a; LERAY *et al.*, 2008). É importante salientar que níveis elevados de NEFAs podem desencadear quadros de lipotoxicidade e levar à disfunção e apoptose de células  $\beta$ -pancreáticas, com posterior agravamento da RI em pacientes obesos (GEHRMANN; ELSNER; LENZEN, 2010; YAZICI; SEZER, 2017).

Os animais obesos deste estudo também apresentaram níveis significativamente mais elevados de TGLs e colesterol total na fase pré-tratamento, configurando quadro de hiperlipidemia em 17 animais (71%). Após o emagrecimento, apenas 9 animais (37%) mantinham valores de TGLs (8 animais) e colesterol (1 animal) acima dos valores de referência. A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia em animais com ECC 8 e 9, e a redução significativa desses analitos após o emagrecimento ou em cães magros, indicam que o nível de obesidade tem influência sobre o perfil lipídico dos animais. Diversos trabalhos corroboram com esses resultados (JEUSETTE *et al.*, 2005a; BRUNETTO *et al.*, 2011; TRIBUDDHARATANA *et al.*, 2011; TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012a, 2012b; CARDOSO *et al.* 2016; VEIGA *et al.*, 2016; RAMOS; CASTILLO, 2020; PIANTEDOSI *et al.*, 2020) e no geral, cães obesos após dieta com restrição calórica, apresentam melhora do perfil lipídico com redução dos níveis de TGLs e de colesterol (TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012b; DE MARCHI *et al.*, 2018; JEREMIAS *et al.*, 2020), como o apresentado neste estudo.

Além da hiperlipidemia, os animais obesos pré-tratamento apresentaram níveis significativamente mais altos dos valores séricos de glicose, insulina, frutose e índice HOMA-IR, parâmetros utilizados para avaliação do metabolismo da glicose e da RI (PÖPPL *et al.*, 2009; VERKEST *et al.*, 2010; RAMOS; CASTILLO, 2020).

Logo, a alteração no perfil lipídico dos animais, pode ter como causa, a menor sensibilidade insulínica e os níveis mais elevados de insulina compensatórios. A RI afeta negativamente o metabolismo lipídico, e seu papel na patogênese da dislipidemia é bem reconhecido, promovendo aumento da produção de TGLs e lipoproteínas ricas em colesterol pelo fígado (BJORNSTAD; ECKEL, 2018).

A hiperlipidemia também pode ser justificada pelo desbalanço entre os macronutrientes da dieta oferecida anteriormente pelos tutores ao longo de vários meses ou anos, visto que fatores dietéticos podem afetar a concentração plasmática de lipídios e neste estudo, 17 cães (71%) eram alimentados com ração seca convencional mais petiscos diversos e comida caseira sem instrução médica veterinária. Um estudo observacional mais recente realizado com tutores de cães da Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Reino Unido e Estados Unidos concluiu que embora as rações secas convencionais constituíssem a maior parte da dieta dos cães, apenas 13% dos animais eram alimentados exclusivamente com esta dieta, sendo oferecidos à maioria, também

alimentos crus, petiscos e comidas caseiras (Dodd *et al.*, 2020), semelhante ao observado nesta pesquisa.

Indivíduos que consomem dieta rica em carboidratos tendem a ter concentrações de TGLs séricos maiores. Devido à capacidade limitada de armazenar energia na forma de carboidratos, quando a ingestão destes excede as capacidades de armazenamento e oxidação, a energia extra é convertida em gordura pela lipogênese hepática (SCHWARZ *et al.*, 2003).

O aumento significativo nas concentrações médias de glicose em jejum nos pacientes obesos ( $101,4 \pm 16,87$ ) em comparação com a glicemia pós emagrecimento ( $80,25 \pm 9,33$ ) estão de acordo com estudos anteriores que verificaram glicemia maior em cães obesos se comparados com cães magros (YAMKA; FRIESEN; FRANTZ, 2006; VERKEST *et al.*, 2012; CARDOSO *et al.*, 2016; DE MARCHI, 2016).

De acordo com Tvarijonavičiute *et al.* (2012b), os cães antes do tratamento apresentavam uma média de glicose maior que o valor limítrofe aceito ( $> 100$  mg/dl), sendo assim, considerados com critério de inclusão para disfunção metabólica relacionada à obesidade. Tal achado sugere um controle glicêmico inadequado nesses animais, como descrito na medicina em pacientes que sofrem de obesidade (SINHA *et al.*, 2002; MARTYN; KANEKI; YASUHARA, 2008). Ressalta-se também que 2 (8,3%) animais foram diagnosticados com pré-diabetes levando-se em consideração as diretrizes da *Agreeing Language in Veterinary Endocrinology* (ALIVE). De acordo com a ALIVE, os animais são considerados pré-diabéticos ao apresentarem glicemia maior que 126 mg/dL e abaixo do ponto de corte para diabetes mellitus ( $< 200$  mg/dL) (NIESSEN *et al.*, 2022). Estes animais apresentaram glicemias pré-tratamento de 127,3 e 148,5 mg/dL. Após o emagrecimento com o uso da dieta natural estes animais reduziram a glicemia para valores normais, 94,8 e 65,4 respectivamente, mostrando a resposta favorável frente à intervenção dietética.

Os valores mais elevados de frutossamina e glicose nos cães obesos deste estudo, são indicadores úteis para avaliar desequilíbrios na glicemia. A frutossamina, um produto da glicação não enzimática das proteínas séricas, em sua maioria a albumina, reflete a glicemia média nas últimas 2 a 3 semanas, e trata-se de um parâmetro alternativo à monitoração da glicemia para estimar o controle glicêmico (YOUSSEF *et al.*, 2008). Níveis mais elevados de frutossamina

podem indicar que os cães obesos antes do emagrecimento apresentaram mais episódios de hiperglicemia do que após o tratamento. Semelhante ao presente estudo, Veiga *et al.* (2016), com o intuito de verificarem o efeito da RI nos níveis séricos de frutossamina em cães obesos, verificaram que a frutossamina é maior em cães obesos resistentes à insulina em comparação com cães magros, sugerindo que este metabólito pode ser medido clinicamente para avaliar cães com tal anormalidade.

Ainda, a frutossamina apresentou correlação positiva com os triglicerídeos ( $r= 0,40$ ;  $p= 0,01$ ) e o colesterol ( $r= 0,36$ ;  $p= 0,02$ ) mostrando que a frutossaminemia pode estar associada à hiperlipidemia, o que aumenta ainda mais o risco de desenvolvimento de RI em pacientes obesos.

Neste estudo, o índice HOMA-IR foi significativamente mais elevado nos animais quando obesos, como observado por Respondek *et al.* (2008), De Marchi (2016), Ramos e Castillo (2020) e Gonzalez-Villar e Pérez Bravo (2022). A pontuação resultante desse índice foi utilizada para comparações de sensibilidade insulínica entre cães, evidenciando que os cães obesos apresentavam menor sensibilidade insulínica.

Além disso, a insulina apresentou correlação positiva forte com o índice HOMA-IR ( $r= 0,88$ ;  $p< 0,001$ ) e moderada com o índice HOMA-B ( $r= 0,62$ ;  $p< 0,001$ ), dessa forma, o aumento dos índices HOMA-IR e HOMA-B estiveram associados ao aumento nos níveis de insulina em 88 e 62% dos casos. Também foi observada correlação negativa forte entre a glicose e o índice HOMA-B ( $r= -0,74$ ;  $p< 0,001$ ), o que pode sugerir aumento da atividade funcional das células  $\beta$ -pancreáticas concomitante à diminuição da glicemia, devido a maior produção de insulina.

Verkest *et al.* (2011) propõem que a glicemia permaneça dentro de suas concentrações normais devido ao hiperinsulinismo que ocorre nos pacientes, sendo uma forma de compensar e manter a homeostase da glicose às custas de maior síntese e liberação de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas. De fato, correlação negativa forte entre glicose e índice HOMA-B ( $r=-0,74$ ;  $p<0,001$ ) foi observada, mostrando maior capacidade funcional das células  $\beta$ -pancreáticas na produção de insulina frente a menor glicemia.

No presente estudo, os animais obesos apresentaram níveis significativamente mais altos de insulina, coincidente com outros trabalhos, tanto em cães quanto em humanos obesos (BRUNETTO, 2010; DE MARCHI, 2016; PIANTEDOSI *et al.*, 2016; JEREMIAS *et al.*, 2020; WU; BALLANTYNE, 2020). Ainda, notou-se significativa correlação positiva desse hormônio com o %GC dos cães ( $r= 0,32$ ;  $p= 0,04$ ) indicando associação entre o aumento da adiposidade e dos níveis de insulina.

De acordo com Verkest *et al* (2011), os cães obesos apresentam metade da sensibilidade aos efeitos da insulina que os cães magros, e ao secretarem mais insulina, podem apresentar concentrações plasmáticas desse hormônio 3 a 4 vezes maiores para compensar a RI induzida pela obesidade. Falha na secreção insulínica está mais bem documentada em seres humanos (FREEMAN; ACEVEDO; PENNING, 2023) e em gatos (CLARK; HOENIG, 2021), tornando essas espécies mais suscetíveis a desenvolverem diabetes *mellitus* tipo 2, ao contrário dos cães.

Vale ressaltar algumas limitações do ensaio da insulina neste estudo, visto que o método Immulite pode produzir resultados inferiores aos de outros métodos. Sendo um peptídeo com algumas diferenças entre espécies, variações podem ser verificadas a depender da metodologia utilizada para mensuração, uma vez que diferentes métodos têm variados graus de reatividade cruzada entre a insulina canina e os padrões do método. De acordo com a *European Society of Veterinary Endocrinology* (ESVE), este método possui pouca acurácia para mensuração de insulina em cães e parece não quantificar concentrações baixas ou normais de insulina nesta espécie (ESVE REPORT, 2019). Logo, os valores de insulina dos animais do presente estudo podem estar subestimados.

O presente estudo demonstrou que frente aos resultados de glicose, frutossamina, insulina e índice HOMA-IR terem sido maiores nos animais obesos antes do tratamento, fica claro que a obesidade nesses cães provocou menor sensibilidade insulínica. Estes resultados também corroboram com a literatura consultada que reforçam a presença de RI em cães obesos (RESPONDEK *et al.*, 2008; DE MARCHI, 2016; RAMOS; CASTILLO, 2020) e que a obesidade interfere no metabolismo da glicose, como observado por Brunetto (2010).

Neste sentido, este estudo aponta que, com o emagrecimento e com a diminuição do percentual de gordura corporal essas alterações podem ser revertidas, vista a diminuição significativa dos parâmetros para avaliação glicêmica após 120 dias de tratamento com dieta natural hipocalórica, sugerindo melhora da sensibilidade à insulina após a perda de peso dos cães, resultados também constatados por German *et al* (2009) e De Marchi *et al.* (2018). Essa melhora metabólica possivelmente está diretamente relacionada com a diminuição de várias citocinas inflamatórias liberadas pelo tecido adiposo após perda de peso em cães obesos, como verificado por Jeusette *et al.* (2005a), Brunetto (2010) e Bastien, Patil e Satyaraj (2015), assim como o aumento da adiponectina, como visto por Tvarijonaviciute *et al.* (2012a).

Nos animais obesos pré-tratamento também foi verificado valor significativamente mais alto de homocisteína ( $17,98 \pm 5,59$ ), e sua correlação positiva moderada com a insulina ( $r=0,53$ ;  $p=0,001$ ), cálcio ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ) e índice HOMA-IR ( $r=0,50$ ;  $p=0,001$ ) e correlações positivas fracas com triglicerídeos ( $r=0,47$ ;  $p=0,003$ ) e frutossamina ( $r=0,46$ ;  $p=0,004$ ). Resultado semelhante foi visto por Lee, Nam, Hyun (2012) que além de verificarem níveis médios de homocisteína consideravelmente mais elevados em cães obesos em comparação com cães magros e normais, também observaram correlação positiva da homocisteína com triglicerídeos, colesterol e frutossamina. Tvarijonaviciute *et al.* (2013) ao pesquisarem o efeito da perda de peso nos indicadores da função renal em cães obesos, também verificaram níveis séricos de homocisteína maiores nos cães obesos.

As associações da hiperhomocisteinemia com o aumento de vários parâmetros bioquímicos utilizados para avaliação de distúrbios metabólicos no presente estudo corroboram com dados da literatura. Muitas pesquisas em humanos demonstraram que fatores como hiperinsulinemia, hiperlipidemia, glicemia em jejum elevada e hipertensão estão intimamente relacionados com SM e obesidade, e apresentam associações significativas com a hiperhomocisteinemia (SHEU; LEE; CHEN, 2000; MEIGS *et al.*, 2001; FONSECA; FINK; KERN, 2003; KARATELA; SAINANI, 2009).

A causa da hiperhomocisteinemia em indivíduos obesos ainda está sendo estudada, no entanto, evidências apontam o estado de inflamação crônica, aumento da adiposidade visceral e deficiência de vitaminas do complexo B como possíveis causas. Logo, a diminuição significativa dos níveis de homocisteína observada nos animais do presente estudo após o

tratamento com a dieta natural caseira, pode ser explicada pela redução do %GC e da CA, indicando diminuição da adiposidade corporal assim como pelo recebimento de dieta suplementada com vitaminas B12, B6 e B9 por 120 dias (MARTOS *et al.*, 2006; KARATELA; SAINANI, 2009; VAYÁ *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2015).

De acordo com Rossi *et al.* (2008), buscando validar os valores séricos de homocisteína em cães saudáveis e naqueles com várias patologias pelo método enzimático, o mesmo utilizado na presente estudo, os valores normais de homocisteína em cães controle foram  $5.72 \pm 3.26$   $\mu\text{mol/L}$ ; semelhante ao encontrado por Benvenuti *et al.* (2020), que verificou valores de  $5.26 \pm 2.78$   $\mu\text{mol/L}$ . No presente estudo, apesar da diminuição significativa do valor médio de homocisteína após o emagrecimento, este ainda permaneceu acima dos valores de referência citados acima, talvez pelo tempo de estudo não ter sido suficiente para normalizar algumas alterações metabólicas.

Os cães do presente estudo apresentaram critérios para diagnóstico de DMRO semelhante ao observado por Tvarijonaviciute *et al.* (2012), Piantedosi *et al.* (2016), Cardoso *et al.* (2016), De Marchi (2016) e Montoya-Alonso *et al.* (2017). Esses dados mostram que cães obesos apresentam disfunção metabólica, evidenciada pela combinação de obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia. Se considerarmos essas alterações somadas ao índice HOMA-IR, os cães obesos deste estudo provavelmente estavam sofrendo de RI, e, após o emagrecimento, apresentaram melhora da condição nutricional e dos parâmetros metabólicos.

A melhora do perfil metabólico, inflamatório e hormonal de cães obesos submetidos a intervenções dietéticas e de estilo de vida, está bem documentada na literatura (TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012b; DE MARCHI *et al.*, 2018; JEREMIAS *et al.*, 2020), assim como observado neste estudo, pois a redução do peso dos cães resultou em menores níveis de lipídios, glicose, insulina, homocisteína e cálcio circulantes. Esses achados sugerem que a população aqui avaliada foi representativa para o estudo da obesidade canina, no entanto, seria desejável ampliar este trabalho com mais avaliações, seja do perfil inflamatório ou hormonal.

Os resultados do presente estudo fornecem dados fundamentais para estudos futuros, destacando a relação entre a obesidade e o aumento sérico de vários fatores que contribuem

para disfunções metabólicas. Dessa forma, a regulação do metabolismo dos lipídios e da glicose e a melhora no estado clínico tem como propósito proporcionar qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida dos cães. Penell *et al.* (2019) mostraram que mesmo intervenções tardias para controle de peso e melhora da relação entre massa magra e gorda na fase senil dos cães, podem influenciar o tempo de vida desses animais, pois aos 10 anos de idade, para cada quilo adicional de peso corporal, os cães apresentam risco 19% maior de óbito. Kealy *et al* (2002) observaram que a expectativa de vida média foi significativamente maior para cães nos quais a alimentação foi restrita em 25% ao longo dos anos (dos 8 meses de idade até o último dia de vida), além de atrasar o aparecimento de doença crônica nestes cães. Diante destes achados, fica clara a importância do manejo nutricional adequado durante toda a vida do animal, e que as necessidades nutricionais não devem ser ignoradas, a fim de preservar a saúde dos animais.



## **8- CONCLUSÃO**

Nas condições em que este experimento foi realizado, pode-se concluir que:

A dieta natural caseira cozida suplementada utilizada pelo período de 120 dias mostrou-se eficaz em promover perda de peso nos animais e observou-se redução significativa do ECC, da CA e do %GC.

Os animais obesos apresentaram níveis superiores de triglicerídeos, colesterol, glicose, frutossamina, insulina e índice HOMA-IR indicando alterações no perfil lipídico e menor sensibilidade periférica à insulina.

O emagrecimento após o uso da dieta natural caseira cozida suplementada promoveu redução dos biomarcadores glicose, insulina, frutossamina, triglicerídeos, colesterol, fosfatase alcalina, homocisteína, cálcio e no índice HOMA-IR indicando melhora do perfil metabólico dos cães.

Correlações positivas significativas foram observadas entre as variáveis ECC, CA e %GC e os biomarcadores metabólicos.

## 9- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença de difícil controle e mudanças no padrão alimentar são fundamentais para sua prevenção e tratamento. Sua relação com vários distúrbios metabólicos, cardiocirculatórios e osteoarticulares, tanto em humanos como em cães, é alarmante, e propor um programa de perda de peso com dieta balanceada e mudança de estilo de vida, é um investimento na saúde desses pacientes, que promove a redução do risco de desenvolver doenças crônicas e aumenta a expectativa de vida.

É necessário que todos os animais sejam avaliados quanto ao estado nutricional em atendimentos de rotina e existem muitos métodos capazes de diagnosticar a obesidade clinicamente. A avaliação através do escore de condição corporal empregando escalas numéricas é um método de fácil utilização, repetibilidade, não invasividade e de baixo custo, o que o torna de grande aplicabilidade na avaliação dos animais. Posto isto, após o diagnóstico da obesidade, instituir o tratamento através de alimentação com dietas balanceadas e encorajar a prática de exercícios físicos são medidas importantes a serem prescritas e tarefas importantes da posse responsável.

Com repercussões tão preocupantes devido ao estado crônico de inflamação promovido pelo excesso de tecido adiposo, melhorar a conscientização dos tutores e médicos veterinários sobre a obesidade dos animais de companhia para evitar suas consequências é uma necessidade urgente, e o sucesso de um programa de emagrecimento depende do entendimento do tutor sobre a doença e sua colaboração no tratamento.

As novas opções de dietas compostas por alimentos naturais são consideradas nichos de mercado potenciais, em franco crescimento, visando atender as demandas de tutores cada vez mais proativos e preocupados com a saúde do seu animal de estimação, que enxergam a alimentação dos seus animais como um investimento, e não como um gasto. Deve-se ressaltar, entretanto, que existe o potencial para deficiências, excessos e desequilíbrios de nutrientes, caso essas dietas não sejam formuladas e acompanhadas por profissional capacitado, e também, se a necessidade nutricional das espécies não for considerada dinâmica e com variações individuais,

ou ainda, se os tutores quiserem definir por conta própria as proporções de nutrientes sem o mínimo de conhecimento na área.

Neste cenário, mais pesquisas envolvendo alimentos naturais para animais de estimação são necessárias, visando compreender seus efeitos no crescimento, desempenho, disponibilidade de nutrientes, digestibilidade e segurança do produto, entre outros parâmetros de saúde e nutrição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Association for Pet Obesity Prevention (ANON) 2023. Disponível em: <https://petobesityprevention.org/2023>. Accessed nov. 22, 2023.

ADAMS, P. *et al.* Influence of signalment on developing cranial cruciate rupture in dogs in the UK. **The Journal of small animal practice**, v. 52, n. 7, p. 347–352, Jul. 2011.

AGURS-COLLINS, T.; ROSS, S. A.; DUNN, B. K. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 765, 4 Sep. 2019.

AHMED, S.; SHAH, P.; AHMED, O. **Biochemistry, Lipids**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 Oct. 2009.

ALMIND, K. *et al.* Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 7, p. 2366–2371, 13 Feb. 2007.

ANTIĆ, M. *et al.* Homocysteine Concentration in the Serum of Dogs Naturally Infected with *Leishmania Spp.* – Association with the Stage of the Disease, Therapy, and Clinical Pathology Data. **Acta veterinaria**, v. 72, n. 3, p. 309–323, 1 Sep. 2022.

ANTURANIEMI, J. *et al.* The effect of a raw vs dry diet on serum biochemical, hematologic, blood iron, B12, and folate levels in Staffordshire Bull Terriers. **Veterinary clinical pathology/American Society for Veterinary Clinical Pathology**, v. 49, n. 2, p. 258–269, Jun. 2020.

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Basal plasma insulin and homeostasis model assessment (HOMA) are indicators of insulin sensitivity in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 7, n. 3, p. 183–193, Jun. 2005.

ARITA, Y. *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 257, n. 1, p. 79–83, 2 Apr. 1999.

ARRUDA, A. P.; HOTAMISLIGIL, G. S. Calcium homeostasis and organelle function in the pathogenesis of obesity and diabetes. **Cell Metab.**, v. 22(3), p. 381–397, Sep. 2015.

ASANO, H. *et al.* Plasma resistin concentration determined by common variants in the resistin gene and associated with metabolic traits in an aged Japanese population. **Diabetologia**, v. 53, n. 2, p. 234–246, Feb. 2010.

AZZU, V. *et al.* Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 158, n. 7, p. 1899–1912, May 2020.

BACH, J. F. *et al.* Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 6, p. 670–675, June 2007.

BAILEY, A.; MOHIUDDIN, S. S. Biochemistry, High Density Lipoprotein. In: **StatPearls**.

Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

BAILHACHE, E. *et al.* An insulin-resistant hypertriglyceridaemic normotensive obese dog model: assessment of insulin resistance by the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp in combination with the stable isotope technique. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 87, n. 3-4, p. 86–95, Apr. 2003a.

BAILHACHE, E. *et al.* Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 52, n. 5, p. 559–564, May 2003b.

BALSAN, G. A. *et al.* Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 1, p. 72–80, 1 Jan. 2015.

BARBATELLI, G. *et al.* The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 298, n. 6, p. E1244–53, Jun. 2010.

BARIĆ RAFAJ, R. *et al.* Prospective hematological and biochemical evaluation of spontaneously overweight and obese dogs. **Veterinarski arhiv**, v. 86, n. 3, p. 383–394, 10 Jun. 2016.

BARIĆ RAFAJ, R. *et al.* Plasma markers of inflammation and hemostatic and endothelial activity in naturally overweight and obese dogs. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 6 Jan. 2017.

BASTIEN B.C.; PATIL A.; SATYARAJ E. The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. **Vet. Immunol. Immunopathol.** 163(3/4):174-182, 2015.

BAUER, J. E. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 5, p. 668–675, 1 Mar. 2004.

BEHREND, E. N. *et al.* Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1292–1304, 20 Sep. 2013.

BENVENUTI, E. *et al.* Serum homocysteine concentration in dogs with immunosuppressant-responsive enteropathy. **Journal of veterinary science**, v. 21, n. 4, p. e47, Jul. 2020.

BERGMAN, R. N. *et al.* Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. **The American Journal of medicine**, v. 120, n. 2 Suppl 1, p. S3–8; discussion S29–32, Feb. 2007.

BERMINGHAM, E. N. *et al.* Energy requirements of adult dogs: a meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109681, 14 Oct. 2014.

BERSCHNEIDER, H. M. Alternative diets. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 17, n. 1, p. 1–5, Feb. 2002.

BHARGAVA, S.; BHANDARI, A.; CHOUDHURY, S. Role of Homocysteine in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. **Indian journal of clinical biochemistry: IJCB**, v. 33,

n. 1, p. 16–20, Jan. 2018.

BIERER, T. L.; BUI, L. M. High-protein low-carbohydrate diets enhance weight loss in dogs. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 8 Suppl, p. 2087S–2089S, Aug. 2004.

BJORNSTAD, P.; ECKEL, R. H. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 12, p. 127, 17 Oct. 2018.

BJØRNVAD, C. R. *et al.* The effect of position on the precision of dual-energy X-ray absorptiometry and correlation with body condition score in dogs and cats. **Journal of nutritional science**, v. 6, p. e20, 15 May 2017.

BLAND, I. M. *et al.* Dog obesity: veterinary practices' and owners' opinions on cause and management. **Preventive veterinary medicine**, v. 94, n. 3-4, p. 310–315, 1 May 2010.

BODEN, G.; SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. **European journal of clinical investigation**, v. 32 Suppl 3, p. 14–23, Jun. 2002.

BOKAREWA, M. *et al.* Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. **Journal of immunology**, v. 174, n. 9, p. 5789–5795, 1 May 2005.

BOLSONI-LOPES, A.; ALONSO-VALE, M. I. C. Lipolysis and lipases in white adipose tissue – An update. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 59, n. 4, p. 335–342, Aug. 2015.

BONACINA, F. *et al.* HDL in Immune-Inflammatory Responses: Implications beyond Cardiovascular Diseases. **Cells**, v. 10, n. 5, 29 Apr. 2021.

BONAVERA, J. J. *et al.* Anorectic effects of estrogen may be mediated by decreased neuropeptide-Y release in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Endocrinology**, v. 134, n. 6, p. 2367–2370, Jun. 1994.

BO, S. *et al.* Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 159, n. 6, p. 685–691, Dec. 2008.

BRESCIANI, F. *et al.* Accuracy of capillary blood 3- $\beta$ -hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of canine diabetic ketoacidosis. **Journal of veterinary science**, v. 15, n. 2, p. 309–316, 21 Mar. 2014.

BRESTOFF, J. R.; ARTIS, D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 146–160, 26 Mar. 2015.

BRINKMANN, L.; GERKEN, M.; RIEK, A. Effect of long-term feed restriction on the health status and welfare of a robust horse breed, the Shetland pony (*Equus ferus caballus*). **Research in veterinary science**, v. 94, n. 3, p. 826–831, Jun. 2013.

BROOKS, D. *et al.* 2014 AAHA weight management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.50, n. 1, p. 1-11, Jan-Feb 2014.

BROWNELL, K. D. *et al.* The effects of repeated cycles of weight loss and regain in rats. **Physiology & behavior**, v. 38, n. 4, p. 459–464, Oct. 1986.

BRUNETTO, M. A. **Perda de peso, indicadores do metabolismo de carboidratos e produção de citocinas em cães**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal, 95 folhas, Jaboticabal, 2010.

BRUNETTO, M. A. *et al.* Correspondence between obesity and hyperlipidemia in dogs. **Ciência rural**, v. 41, n. 2, p. 266–271, Feb. 2011.

BUFF, P. R. *et al.* Natural pet food: a review of natural diets and their impact on canine and feline physiology. **Journal of animal science**, v. 92, n. 9, p. 3781–3791, Sep. 2014.

BURKHOLDER, W. J. Precision and practicality of methods assessing body composition of dogs and cats. **The Compendium on continuing education in general dentistry**, p. 210–231, 2001.

BURKHOLDER, W. J.; BAUER, J. E. Foods and techniques for managing obesity in companion animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 5, p. 658–662, 1 Mar. 1998.

BURKHOLDER, W. J.; THATCHER, C. D. Validation of predictive equations for use of deuterium oxide dilution to determine body composition of dogs. **American Journal of veterinary research**, v. 59, n. 8, p. 927–937, Aug. 1998.

BURKHOLDER, W. J.; TOLL, P. W. Obesidad. **Nutrición Clínica en Pequeños Animales, Panamerican**, p. 475–508, 2000.

BUTERA, P. C. Estradiol and the control of food intake. **Physiology & behavior**, v. 99, n. 2, p. 175–180, 9 Feb. 2010.

CARCIOFI, A. C. *et al.* A weight loss protocol and owners participation in the treatment of canine obesity. **Ciência rural**, v. 35, n. 6, p. 1331–1338, Dec. 2005.

CARDOSO, M. J. L. *et al.* Blood Pressure, Serum Glucose, Cholesterol, and Triglycerides in Dogs with Different Body Scores. **Veterinary medicine international**, v. 2016, 12 Dec. 2016.

CARMEN, G.-Y.; VÍCTOR, S.-M. Signalling mechanisms regulating lipolysis. **Cellular signalling**, v. 18, n. 4, p. 401–408, Apr. 2006.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419–425, Aug. 2002.

CARVALHO, L. A. R. **Estudo comparativo entre quatro métodos de aferição de condição corporal em cães**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Universidade Federal de Lavras. 69 folhas, Lavras, 2015.

CASTRO, A. V. B. *et al.* Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 58, n. 6, p. 600–609, Aug. 2014.

ÇAYIR C., K. S. Investigation of Homocysteine Levels in Healthy Dogs. **Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry**, v. 4, n. 3, p. 1–5, 2016.

CHALLIS, B. G. *et al.* A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. **Human molecular genetics**, v. 11, n. 17, p. 1997–2004, 15 Aug. 2002.

CHANG, S.; BUZDAR, A. U.; HURSTING, S. D. Inflammatory breast cancer and body mass index. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 16, n. 12, p. 3731–3735, Dec. 1998.

CHAPMAN, M. *et al.* An open-label randomised clinical trial to compare the efficacy of dietary caloric restriction and physical activity for weight loss in overweight pet dogs. **The Veterinary Journal**, v. 243, p. 65–73, January 2019.

CHAUVET, A. *et al.* Incorporation of exercise, using an underwater treadmill, and active client education into a weight management program for obese dogs. **The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne**, v. 52, n. 5, p. 491–496, May 2011.

CHAVEZ, O. E. *et al.* Effects of fresh prepared, whole food canine maintenance diets on clinically measurable blood parameters in healthy dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 98, n. 6, 2014.

CHEN, Z. W. *et al.* Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, v. 9, n. 8, p. 616–622, Aug. 2008.

CHEN, J. *et al.* Association of the serum calcium level with metabolic syndrome and its components among adults in Taiwan. **Arch. Endocrinol. Metab**, v. 67 (5), 2023.

CHO, G. J. *et al.* Serum calcium level is associated with metabolic syndrome in elderly women. **Maturitas**, v. 68(4):382–6, 2011.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 92, p. 6–10, Mar. 2019.

CHUNG, C. P. *et al.* High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 66, n. 2, p. 208–214, Feb. 2007.

CINTI, S. The adipose organ at a glance. **Disease models & mechanisms**, v. 5, n. 5, p. 588–594, Sep. 2012.

CLARK, M.; HOENIG, M. Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 23, n. 7, p. 639–648, Jul. 2021.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of medical science: AMS**, v. 9, n. 2, p. 191–200, 20 Apr. 2013.

COLLIARD, L. *et al.* Risk factors for obesity in dogs in France. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7 Suppl, p. 1951S–1954S, Jul. 2006.

COMBEAUD, E.; TOUITOU, F.; BRET, L. Lipoproteins and Cholesterol Transport in Dogs, Cats and Horses - Particular Feature Compared to Humans Mini Review. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, v. 43, n. 2, p. 34479–34487, 2022.



CORTESE, L.; TERRAZZANO, G.; PELAGALLI, A. Leptin and Immunological Profile in Obesity and Its Associated Diseases in Dogs. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, 14 May 2019.

COURCIER, E. A. *et al.* An epidemiological study of environmental factors associated with canine obesity. **The Journal of small animal practice**, v. 51, n. 7, p. 362–367, Jul. 2010.

CRISPIN, S. Ocular lipid deposition and hyperlipoproteinaemia. **Progress in retinal and eye research**, v. 21, n. 2, p. 169–224, Mar. 2002.

DALY, C. *et al.* Homocysteine increases the risk associated with hyperlipidaemia. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation**, v. 16, n. 2, p. 150–155, Apr. 2009.

DE CABO, R.; MATTSON, M. P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. **The New England journal of medicine**, v. 381, n. 26, p. 2541–2551, 26 Dec. 2019.

DEFRONZO, R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. **Diabetologia**, v. 53, n. 7, p. 1270–1287, Jul. 2010.

DE MARCHI, P. N. **Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 122 folhas, 2016.

DE MARCHI, P. N. *et al.* Metabolic parameters in obese dogs undergoing to the diet with calorie restriction. **Open journal of veterinary medicine**, v. 08, n. 03, p. 25–35, 2018.

DENROCHE, H. C.; HUYNH, F. K.; KIEFFER, T. J. The role of leptin in glucose homeostasis. **Journal of diabetes investigation**, v. 3, n. 2, p. 115–129, 28 Mar. 2012.

DE SALES, N. A. A. *et al.* Reactive Seizures Due to Hyperlipidemia in a Maltese Dog. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 49, 1 Jan. 2021.

DHILLON, K. K.; GUPTA, S. **Biochemistry, Ketogenesis**. StatPearls Publishing, 2023.

DIAZ GONZALEZ, F. H.; SILVA, S. C. da. Introdução à bioquímica clínica veterinária. Editora da UFRGS. Terceira edição, 2017.

DIEZ, M. *et al.* Weight loss in obese dogs: evaluation of a high-protein, low-carbohydrate diet. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 6 Suppl 2, p. 1685S–7S, Jun. 2002.

DIEZ, M. *et al.* Evolution of blood parameters during weight loss in experimental obese Beagle dogs. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 88, n. 3-4, p. 166–171, Apr. 2004.

DIEZ, M.; NGUYEN, P. The epidemiology of canine and feline obesity. **Waltham Focus**, v. 16 (1), p. 1-8, 2006.

DINIZ, M. DE F. H. S. *et al.* Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. **Cadernos de saúde pública**, v. 36, n. 8, p. e00072120, 2 Sep. 2020.

DOBENECKER, B.; BRAUN, U. Creatine and creatinine contents in different diet types for dogs - effects of source and processing. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1017–1024, Dec. 2015.

DODD, S. *et al.* An observational study of pet feeding practices and how these have changed between 2008 and 2018. **The Veterinary record**, v. 186, n. 19, p. 643, 27 Jun. 2020.

DOLL, S. C. K. *et al.* Determination of reference intervals for nonesterified fatty acids in the blood serum of healthy dogs. **Veterinary record open**, v. 9, n. 1, p. e40, Dec. 2022.

DUARTE, R. *et al.* Accuracy of serum  $\beta$ -hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 4, p. 411–417, Jul. 2002.

DUMOND, H. *et al.* Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 48, n. 11, p. 3118–3129, Nov. 2003.

DUNCAN, R. E. *et al.* Regulation of lipolysis in adipocytes. **Annual review of nutrition**, v. 27, p. 79–101, 2007.

ECKEL, L. A.; HOUP, T. A.; GEARY, N. Estradiol treatment increases CCK-induced c-Fos expression in the brains of ovariectomized rats. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 283, n. 6, p. R1378–85, Dec. 2002.

EDNEY, A. T.; SMITH, P. M. Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. **The Veterinary record**, v. 118, n. 14, p. 391–396, 5 Apr. 1986.

EDWARDS, M.; MOHIUDDIN, S. S. **Biochemistry, Lipolysis**. StatPearls Publishing, 2023.

EICKEMBERG, M. *et al.* Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 6, p. 883–893, Dec. 2011.

EIKELBOOM, J. W. *et al.* Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. **Annals of internal medicine**, v. 131, n. 5, p. 363–375, 7 Sep. 1999.

ENRIORI, P. J. *et al.* Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. **Cell metabolism**, v. 5, n. 3, p. 181–194, Mar. 2007.

ESPOSITO, K.; GIUGLIANO, D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 14, n. 5, p. 228–232, Oct. 2004.

ESTEGHAMATI, A. *et al.* Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment–estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 7, p. 447+, Oct. 2009.

ESVE REPORT. European Veterinary Endocrine Quality Assurance Scheme (EVE-QAS), ESVE Report Release Number 014, May-19. Disponível em: <https://www.esve.org/esve>

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat. Vol. 1**. Elsevier, 2017.

EVEREST, S.; CASTILLO, G.; GAITERO, L. Primary hyperlipidemia with associated ischemic strokes in a West Highland white terrier dog. **The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne**, v. 61, n. 10, p. 1060–1064, Oct. 2020.

FEDIAF. FEDIAF Annual Report 2022. FEDIAF Brussels, Belgium, 2022.

FEINGOLD, K. R. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext (Internet). South Dartmouth (MA), 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896>

FELDMAN, E. C. *et al.* Canine and Feline Endocrinology. Elsevier Saunders, Fourth edition, 2014.

FONSECA, V. A. *et al.* Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 47, n. 6, p. 686–689, Jun. 1998.

FONSECA, V. A.; FINK, L. M.; KERN, P. A. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. **Atherosclerosis**, v. 167, n. 1, p. 105–109, Mar. 2003.

FRANÇA, J. **Alimentos convencionais versus naturais para cães adultos**. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Federal de Lavras. Lavras, 109 folhas. 2009.

FRANK, N. *et al.* Equine metabolic syndrome. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 467–475, 2 Apr. 2010.

FREEMAN, A. M.; ACEVEDO, L. A.; PENNING, N. **Insulin Resistance**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

FREEMAN, L. *et al.* WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. **The Journal of small animal practice**, v. 52, n. 7, p. 385–396, Jul. 2011.

FRICKER, J. *et al.* Energy-metabolism adaptation in obese adults on a very-low-calorie diet. **The American journal of clinical nutrition**, v. 53, n. 4, p. 826–830, Apr. 1991.

FRISK, C. **The effects of different diets on haematology and serum biochemistry in dogs**. Thesis (Small Animal Medicine Department of Equine and Small Animal Medicine). University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine. Helsinki, 58 pages, 2018.

FRYK, E. *et al.* Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. **eBioMedicine**, v. 65, 1 Mar. 2021.

FUJISAKA, S. *et al.* Adipose tissue hypoxia induces inflammatory M1 polarity of macrophages in an HIF-1 $\alpha$ -dependent and HIF-1 $\alpha$ -independent manner in obese mice. **Diabetologia**, v. 56, n. 6, p. 1403–1412, Jun. 2013.

FUKAO, T. *et al.* Enzymes of ketone body utilization in human tissues: protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA):3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. **Pediatric research**, v. 42, n. 4, p. 498–502, Oct. 1997.

GALLAGHER, D. *et al.* Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and

metabolically active tissue mass. **The American journal of physiology**, v. 275, n. 2, p. E249–58, Aug. 1998.

GAYET, C. *et al.* Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF $\alpha$ , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 88, n. 3-4, p. 157–165, Apr. 2004.

GEHRMANN, W.; ELSNER, M.; LENZEN, S. Role of metabolically generated reactive oxygen species for lipotoxicity in pancreatic  $\beta$ -cells. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 12 Suppl 2, p. 149–158, Oct. 2010.

GERLOFF, B. J. Dry cow management for the prevention of ketosis and fatty liver in dairy cows. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 16, n. 2, p. 283–292, Jul. 2000.

GERMAN, A. J. *et al.* A simple, reliable tool for owners to assess the body condition of their dog or cat. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7 Suppl, p. 2031S–2033S, Jul. 2006.

GERMAN, A. J. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940S–1946S, 1 Jul. 2006.

GERMAN, A. J. *et al.* Dietary energy restriction and successful weight loss in obese client-owned dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1174–1180, Nov-Dec 2007.

GERMAN, A. J. *et al.* Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. **Domestic animal endocrinology**, 2009.

GERMAN, A. J. *et al.* A high protein high fibre diet improves weight loss in obese dogs. **Veterinary Journal**, v. 183, n. 3, p. 294-297, Mar. 2010a.

GERMAN, A. J. *et al.* Comparison of a bioimpedance monitor with dual-energy x-ray absorptiometry for noninvasive estimation of percentage body fat in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 4, p. 393–398, Apr. 2010b.

GERMAN, A. J. *et al.* Low-maintenance energy requirements of obese dogs after weight loss. **The British journal of nutrition**, v. 106 Suppl 1, p. S93–6, Oct. 2011.

GERMAN, A. J.; MORGAN, L. E. How often do veterinarians assess the bodyweight and body condition of dogs? **The Veterinary record**, v. 163, n. 17, p. 503–505, 25 Oct. 2008.

GHADGE, A. A.; KHAIRE, A. A.; KUVALEKAR, A. A. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 39, p. 151–158, Feb. 2018.

GIACCA, A. *et al.* Lipid-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction: focus on in vivo studies. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 300, n. 2, p. E255–62, Feb. 2011.

GLICKMAN, L. T. *et al.* Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. **Journal of toxicology and environmental health**, v. 28, n. 4, p. 407–414, 1989.

GLICKMAN, L. T. *et al.* Pattern of diet and obesity in female adult pet dogs. **Veterinary Clinical Nutrition**, v. 2, p. 6–13, 1995.

GOŁYŃSKI, M. *et al.* Relationship between Total Homocysteine, Folic Acid, and Thyroid Hormones in Hypothyroid Dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 5, p. 1403–1405, Sep. 2017.

GONZÁLEZ, F. H. D. *et al.* Blood biochemical profile in dogs and cats under different feeding diets. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n. 1, 30 Jun. 2003.

GONZLEZ-VILLAR, F.; PÉREZ-BRAVO, F. HOMA metabolic assessment in normoglycemic and diabetic canines. **Rev. Vet. Zool.**, v. 13(2), p. 14-23, 2019.

GONZLEZ-VILLAR, F.; PÉREZ-BRAVO, F. Analysis of insulin resistance using the non-linear homeostatic model assessment index in overweight canines. **Veterinary world**, v. 15, n. 6, p. 1408–1412, Jun. 2022.

GOSSELLIN, J.; WREN, J. A.; SUNDERLAND, S. J. Canine obesity: an overview. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 30 Suppl 1, p. 1–10, Aug. 2007.

GOSWAMI, B. *et al.* TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio and C-reactive protein as markers of the inflammatory response in CAD-prone North Indian patients with acute myocardial infarction. **Clinica chimica acta; International journal of clinical chemistry**, v. 408, n. 1, p. 14–18, 1 Oct. 2009.

GRECO, D. S. *et al.* The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 1, p. 7–10, Jan-Feb 1998.

GUALILLO, O. Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostases. **Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society**, v. 15, n. 8, p. 857–860, Aug. 2007.

GU, L. *et al.* Effects of Intermittent Fasting in Human Compared to a Non-intervention Diet and Caloric Restriction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in nutrition**, v. 9, p. 871682, 2 May 2022.

GULSEN, M. *et al.* Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 20, n. 9, p. 1448–1455, Sep. 2005.

HAEMMERLE, G. *et al.* Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 7, p. 4806–4815, 15 Feb. 2002.

HALBERG, N. *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. **Molecular and cellular biology**, v. 29, n. 16, p. 4467–4483, Aug. 2009.

HANCE, K. W. *et al.* Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 13, p. 966–975, 6 Jul. 2005.

HARRIS, R. C.; LOWE, J. A. Absorption of creatine from meat or other dietary sources by the

dog. **The Veterinary record**, v. 137, n. 23, p. 595, 2 Dec. 1995.

HAUSMAN, D. B. *et al.* The biology of white adipocyte proliferation. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 2, n. 4, p. 239–254, Nov. 2001.

HAYEK, M. G.; DAVENPORT, G. M. Nutrition and Aging in Companion Animals. **Journal of anti-aging medicine**, v. 1, n. 2, p. 117–123, 1 Jan. 1998.

HE, Q. *et al.* Smaller organ mass with greater age, except for heart. **Journal of applied physiology**, v. 106, n. 6, p. 1780–1784, Jun. 2009.

HERRMANN, M. *et al.* A review of homocysteine and heart failure. **European journal of heart failure**, v. 8, n. 6, p. 571–576, Oct. 2006.

HERRMANN, W. *et al.* Homocysteine in relation to C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in assessment of cardiovascular risk. **Cellular and molecular biology**, v. 50, n. 8, p. 895–901, Dec. 2004.

HESHKA, S. *et al.* Weight loss and change in resting metabolic rate. **The American journal of clinical nutrition**, v. 52, n. 6, p. 981–986, Dec. 1990.

HESS, R. S.; KASS, P. H.; VAN WINKLE, T. J. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 4, p. 489–494, Jul-Aug 2003.

HEUBERGER, R.; WAKSHLAG, J. The relationship of feeding patterns and obesity in dogs. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 95, n. 1, p. 98–105, Feb. 2011.

HILL, A. A.; REID BOLUS, W.; HASTY, A. H. A decade of progress in adipose tissue macrophage biology. **Immunological reviews**, v. 262, n. 1, p. 134–152, Nov. 2014.

HOOGEVEEN, E. K. *et al.* Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the Hoorn Study. **Circulation**, v. 101, n. 13, p. 1506–1511, 4 Apr. 2000.

HOPKINS, M.; GIBBONS, C.; BLUNDELL, J. Fat-free mass and resting metabolic rate are determinants of energy intake: implications for a theory of appetite control. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 378, n. 1885, p. 20220213, 11 Sep. 2023.

HOTTA, K. *et al.* Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 20, n. 6, p. 1595–1599, Jun. 2000.

HOUP, K. A. *et al.* Effect of sex and reproductive status on sucrose preference, food intake, and body weight of dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 174, n. 10, p. 1083–1085, 15 May 1979.

HOWARD, B. V. Insulin resistance and lipid metabolism. **The American journal of cardiology**, v. 84, n. 1A, p. 28J–32J, 8 Jul. 1999.

HUANG, J.-K.; LEE, H.-C. Emerging Evidence of Pathological Roles of Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL). **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 8, 13 Apr. 2022.

HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **The Journal of biological chemistry**, v. 271, n. 18, p. 10697–10703, 3 May 1996.

HUFF, T.; BOYD, B.; JIALAL, I. **Physiology, Cholesterol**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2023.

ISHIOKA, K. *et al.* Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 64, n. 4, p. 349–353, Apr. 2002.

ISHIOKA, K. *et al.* Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. **Research in veterinary science**, v. 80, n. 2, p. 127–132, Apr. 2006.

IYENGAR, N. M. *et al.* Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4270–4276, 10 Dec. 2016.

JAFFEY, J. A. *et al.* Effects of a whole food diet on immune function and inflammatory phenotype in healthy dogs: A randomized, open-labeled, cross-over clinical trial. **Frontiers in veterinary science**, v. 9, p. 898056, 23 Aug. 2022.

JAMALUDDIN, M. S. *et al.* Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. **British journal of pharmacology**, v. 165, n. 3, p. 622–632, Feb. 2012.

JEREMIAS, J. T. *et al.* Markers of inflammation and insulin resistance in dogs before and after weight loss versus lean healthy dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Research**, v. 40, n. 4, p. 300–305, 17 Jun. 2020.

JERICÓ, M. M. *et al.* Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. **Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc**, v. 21, n. 2, p. 203–207, Mar. 2009.

JERICÓ, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2015.

JEUSETTE, I. *et al.* Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 88, n. 3-4, p. 117–121, Apr. 2004.

JEUSETTE, I. C. *et al.* Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 66, n. 1, p. 81–86, Jan. 2005a.

JEUSETTE, I. C. *et al.* Effects of chronic obesity and weight loss on plasma ghrelin and leptin concentrations in dogs. **Research in veterinary science**, v. 79, n. 2, p. 169–175, Oct. 2005b.

JI, Y. *et al.* Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. **Neurology**, v. 81, n. 15, p. 1298–1307, 8 Oct. 2013.

JIANG, K. *et al.* Association Between Visceral Adiposity Index and Insulin Resistance: A Cross-Sectional Study Based on US Adults. *Frontiers in endocrinology*, v. 13, p. 921067, 22 Jul. 2022.

JOHNSON, M. C. Hyperlipidemia Disorders in Dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 5, p. 361–370, May 2005.

JOHNSTON, C. S.; DAY, C. S.; SWAN, P. D. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 55–61, Feb. 2002.

JUAREZ CASSO, F. M.; FARZAM, K. **Biochemistry, Very Low Density Lipoprotein**. StatPearls Publishing, 2022.

KAGAWA, Y. *et al.* Systemic atherosclerosis in dogs: histopathological and immunohistochemical studies of atherosclerotic lesions. **Journal of comparative pathology**, v. 118, n. 3, p. 195–206, Apr. 1998.

KAIYALA, K. J. *et al.* Reduced beta-cell function contributes to impaired glucose tolerance in dogs made obese by high-fat feeding. **The American journal of physiology**, v. 277, n. 4, p. E659–67, Oct. 1999.

KAKIMOTO, T.; IWANAGA, T.; KANOUCHE, H. Plasma Homocysteine Concentrations in Dogs. **International Journal of Veterinary Medicine Research & Reports**, p. 1–7, 1 Jul. 2014.

KANEKO, J. J. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. [s.l.] Academic Press, 2014.

KARATELA, R. A.; SAINANI, G. S. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. **Indian heart journal**, v. 61, n. 2, p. 156–159, Mar-Apr 2009.

KAWASUMI, K. *et al.* Age effects on plasma cholesterol and triglyceride profiles and metabolite concentrations in dogs. **BMC veterinary research**, v. 10, p. 57, 5 Mar. 2014.

KEALY, R. D. *et al.* Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 201, n. 6, p. 857–863, 15 Sep. 1992.

KEALY, R. D. *et al.* Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 11, p. 1678–1680, 1 Dec. 2000.

KEALY, R. D. *et al.* Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 9, p. 1315–1320, 1 May 2002.

KENCHAIHAH, S. *et al.* Obesity and the risk of heart failure. **The New England Journal of medicine**, v. 347, n. 5, p. 305–313, 1 Aug. 2002.

KEY, T. J.; VERKASALO, P. K.; BANKS, E. Epidemiology of breast cancer. **The lancet oncology**, v. 2, n. 3, p. 133–140, Mar. 2001.



KIENZLE, E.; BERGLER, R.; MANDERNACH, A. A comparison of the feeding behavior and the human-animal relationship in owners of normal and obese dogs. **The Journal of nutrition**, v. 128, n. 12 Suppl, p. 2779S–2782S, Dec. 1998.

KIL, D. Y.; SWANSON, K. S. Endocrinology of obesity. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 40, n. 2, p. 205–219, Mar. 2010.

KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. [s.l.] GEN Guanabara Koogan, 2021.

KLEINRIDDERS, A. **Physiological Consequences of Brain Insulin Action**. [s.l.] CRC Press, 2022.

KLÖTING, N.; BLÜHER, M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 15, n. 4, p. 277–287, Dec. 2014.

KRASUSKA, M.; WEBB, T. L. How effective are interventions designed to help owners to change their behaviour so as to manage the weight of their companion dogs? A systematic review and meta-analysis. **Preventive veterinary medicine**, v. 159, p. 40–50, 1 Nov. 2018.

KUMAR, Y. *et al.* Haematological parameters changes in canine obesity. **Journal of pharmaceutical innovation**, v. 11, n. 7, p. 139–142, 2022.

KURYŁOWICZ, A. Estrogens in Adipose Tissue Physiology and Obesity-Related Dysfunction. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, 24 Feb. 2023.

LA CAVA, A.; MATARESE, G. The weight of leptin in immunity. **Nature reviews. Immunology**, v. 4, n. 5, p. 371–379, May 2004.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine practice**, 1997.

LAFLAMME, D. P. Understanding and managing obesity in dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 36, n. 6, p. 1283–95, vii, Nov. 2006.

LAFLAMME, D. P. *et al.* Pet feeding practices of dog and cat owners in the United States and Australia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 5, p. 687–694, 1 Mar. 2008.

LAFLAMME, D. P.; KUHLMAN, G. The effect of weight loss regimen on subsequent weight maintenance in dogs. **Nutrition research**, v. 15, n. 7, p. 1019–1028, 1 Jul. 1995.

LAPŠANSKÁ, M.; BALICKA, A.; TRBOLOVÁ, A. CANINE OPHTHALMIC PATIENTS WITH ENDOCRINE AND METABOLIC DISORDERS-A REVIEW. **Bulgarian Journal of Veterinary**, 2023.

LAYMAN, D. K. *et al.* A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. **The Journal of nutrition**, v. 133, n. 2, p. 411–417, Feb. 2003.

LEAVENS, K. F.; BIRNBAUM, M. J. Insulin signaling to hepatic lipid metabolism in health and disease. **Critical reviews in biochemistry and molecular biology**, v. 46, n. 3, p. 200–215,

Jun. 2011.

LEE, C.-M. *et al.* Correlation between serum homocysteine concentration and severity of mitral valve disease in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 78, n. 4, p. 440–446, Apr. 2017.

LEE S, NAM H, HYUN C. The Relationship between Homocysteine, Obesity, Glucose and Lipid Profiles in Small-Breed Dogs. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 29, n. 4, p. 277–282, 2012.

LEE, Y. S. *et al.* A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. **Cell metabolism**, v. 3, n. 2, p. 135–140, Feb. 2006.

LEFEBVRE, S. L. *et al.* Effect of age at gonadectomy on the probability of dogs becoming overweight. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 2, p. 236–243, 15 Jul. 2013.

LENTZ, S. R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 3, n. 8, p. 1646–1654, Aug. 2005.

LERAY, V. *et al.* Adipose tissue gene expression in obese dogs after weight loss. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 92, n. 3, p. 390–398, Jun. 2008.

LEROITH, D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. **The American journal of the medical sciences**, v. 343, n. 1, p. 13–16, Jan. 2012.

LEUNG, Y. B. *et al.* Metabolic and Immunological Effects of Intermittent Fasting on a Ketogenic Diet Containing Medium-Chain Triglycerides in Healthy Dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 6, p. 480, 2019.

LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R.; HERMANS, M. P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. **Diabetes Care**, v. 21(12), p. 2191-2, Dec 1998.

LI, G. *et al.* Supplementing five-point body condition score with body fat percentage increases the sensitivity for assessing overweight status of small to medium sized dogs. **Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 3, p. 71–78, 24 Aug. 2012.

LI, T. *et al.* Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory/Immune Factors. **PLoS one**, v. 10, n. 9, p. e0138099, 14 Sep. 2015.

LIM, H. Y. *et al.* Obesity, expression of adipocytokines, and macrophage infiltration in canine mammary tumors. **The Veterinary Journal**, 2015.

LINDER, D. E.; SANTIAGO, S.; HALBREICH, E. D. Is There a Correlation Between Dog Obesity and Human Obesity? Preliminary Findings of Overweight Status Among Dog Owners and Their Dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 8, p. 654617, 9 Jul. 2021.

LINDER, D.; MUELLER, M. Pet obesity management: beyond nutrition. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 44, n. 4, p. 789–806, vii, Jul. 2014.

- LIU, R. H. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. **The American journal of clinical nutrition**, v. 78, n. 3 Suppl, p. 517S–520S, Sep. 2003.
- LIU, S. K. *et al.* Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970–1983). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 189, n. 2, p. 227–232, 15 Jul. 1986.
- LOURENÇO, N. O. *et al.* Canine POMC deletion (P187fs) allele frequency in Labrador Retrievers in Brazil. **Brazilian journal of veterinary research**, v. 39, n. 11, p. 909–914, Dec. 2019.
- LU, J. *et al.* Adipose Tissue-Resident Immune Cells in Obesity and Type 2 Diabetes. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1173, 22 May 2019.
- LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 1, p. 175–184, Jan. 2007.
- LUND, E. M. *et al.* Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **Intern J Appl Res Vet Med.**, v. 4 (2), p. 177–186, 2006.
- LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. **The Journal of endocrinology**, v. 231, n. 3, p. R77–R99, Dec. 2016.
- LUZZI, S. *et al.* Homocysteine, Cognitive Functions, and Degenerative Dementias: State of the Art. **Biomedicines**, v. 10, n. 11, 28 Oct. 2022.
- MACHADO, B. S. *et al.* An overweight/obesity survey among dogs and cats attended at a veterinary teaching hospital during the second year of the COVID-19 pandemic. **Arquivo brasileiro de medicina veterinaria e zootecnia**, v. 74, n. 6, p. 999–1006, 6 Jan. 2023.
- MACRAE, A. I. *et al.* Risk factors associated with excessive negative energy balance in commercial United Kingdom dairy herds. **The Veterinary Journal**, v. 250, p. 15–23, Aug. 2019.
- MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. **ISRN inflammation**, v. 2013, p. 139239, 22 Dec. 2013.
- MALDONADO, E. N. *et al.* Lipid and fatty acid composition of canine lipoproteins. **Comparative biochemistry and physiology. Part B, Biochemistry & molecular biology**, v. 128, n. 4, p. 719–729, Apr. 2001.
- MANANDHAR, B.; COCHRAN, B. J.; RYE, K. Role of High-Density Lipoproteins in Cholesterol Homeostasis and Glycemic Control. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 1, p. e013531, 7 Jan. 2020.
- MANCUSO, P. The role of adipokines in chronic inflammation. **ImmunoTargets and therapy**, v. 5, p. 47–56, 23 May 2016.
- MANENS, J. *et al.* Effect of body weight loss on cardiopulmonary function assessed by 6-

minute walk test and arterial blood gas analysis in obese dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 371–378, Mar-Apr 2014.

MAO, J. *et al.* Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed in veterinary practices in Beijing, China. **Preventive veterinary medicine**, v. 112, n. 3-4, p. 438–442, 1 Nov. 2013.

MARCELIN, G. *et al.* Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 10, p. 4032–4040, 1 Oct. 2019.

MARCHESINI, G. *et al.* Homocysteine and psychological traits: a study in obesity. **Nutrition**, v. 18, n. 5, p. 403–407, May 2002.

MARCHI, P. H. *et al.* Obesity, inflammation, and cancer in dogs: Review and perspectives. **Frontiers in veterinary science**, v. 9, p. 1004122, 3 Oct. 2022.

MARCONATO, L. *et al.* Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 8, p. 967–972, 15 Oct. 2009.

MARKWELL, P. J. *et al.* Clinical studies in the management of obesity in dogs and cats. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 18 Suppl 1, p. S39–43, Jun. 1994.

MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327–338, Sep. 2004.

MARSHALL, W. *et al.* A review of osteoarthritis and obesity: current understanding of the relationship and benefit of obesity treatment and prevention in the dog. **Veterinary and comparative orthopedics and traumatology: V.C.O.T.**, v. 22, n. 5, p. 339–345, 28 Aug. 2009.

MARSHALL, W. G. *et al.* The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis. **Veterinary research communications**, v. 34, n. 3, p. 241–253, Mar. 2010.

MARTIN, L. J. M. *et al.* Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 90, n. 9-10, p. 355–360, Oct. 2006.

MARTINS, C. R. *et al.* Blood profile of obese and aged dogs (*Canis familiaris*). **Acta veterinaria**, v. 88, n. 1, p. 33–41, 2019a.

MARTINS, F. S. M. *et al.* Epidemiological, clinical, and laboratory aspects in a case series of canine hyperadrenocorticism: 115 cases (2010-2014). **Brazilian journal of veterinary research**, v. 39, n. 11, p. 900–908, 2 Dec. 2019b.

MARTOS, R. *et al.* Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 55, n. 1, p. 72–77, Jan. 2006.

MARTYN, J. A. J.; KANEKI, M.; YASUHARA, S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. **Anesthesiology**, v. 109, n. 1, p. 137–148, Jul. 2008.

- MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; NAKAMURA, T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 18, n. 8, p. 629–639, 8 July. 2011.
- MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, Jul. 1985.
- MAWBY, D. I. *et al.* Comparison of various methods for estimating body fat in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 2, p. 109–114, Mar-Apr 2004.
- MCAULEY, K. A. *et al.* Diagnosing insulin resistance in the general population. **Diabetes care**, v. 24, n. 3, p. 460–464, Mar. 2001.
- MCGREEVY, P. D. *et al.* Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. **The Veterinary Record**, v. 156, n. 22, p. 695–702, 28 May 2005.
- MCTERNAN, P. G. *et al.* Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 87, n. 5, p. 2407, May 2002.
- MEENA, Y. K. *et al.* Therapeutic response of dietary interventions to obesity in dogs. **Pharma Innov**, v. 10, p. 2864–2872, 2021.
- MEIGS, J. B. *et al.* Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. **Diabetes care**, v. 24, n. 8, p. 1403–1410, Aug. 2001.
- MELIÁN, C. *et al.* Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism. **Vet Record**, v. 188(8), 2021.
- MICHAILIDOU, Z. Fundamental roles for hypoxia signalling in adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. **Current Opinion in Physiology**, v. 12, p. 39–43, 1 Dec. 2019.
- MLACNIK, E. *et al.* Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 11, p. 1756–1760, 1 Dec. 2006.
- MOGHETTI, P. *et al.* Metabolic Effects of Exercise. **Frontiers of hormone research**, v. 47, p. 44–57, 27 Jun. 2016.
- MONTOYA-ALONSO, J. A. *et al.* Prevalence of Canine Obesity, Obesity-Related Metabolic Dysfunction, and Relationship with Owner Obesity in an Obesogenic Region of Spain. **Frontiers in veterinary science**, v. 4, p. 59, 25 Apr. 2017.
- MONTOYA-ALONSO, J. A. *et al.* Hypertension: A Risk Factor Associated with Weight Status in Dogs. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7, p. 2011S–2013S, 1 Jul. 2006.
- MOONEY, C. T. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. **New Zealand veterinary journal**, v. 59, n. 3, p. 105–114, May 2011.
- MOORE, S. M.; DEVRIES, T. J. Effect of diet-induced negative energy balance on the feeding

behavior of dairy cows. **Journal of dairy science**, v. 103, n. 8, p. 7288–7301, Aug. 2020.

MORETTI, R. *et al.* Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 9, p. 169, 30 May 2017.

MORI, N. *et al.* Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. **Research in veterinary science**, v. 88, n. 3, p. 394–399, Jun. 2010.

MORI, N. *et al.* Potential use of cholesterol lipoprotein profile to confirm obesity status in dogs. **Veterinary research communications**, v. 35, n. 4, p. 223–235, Apr. 2011.

MOROOKA, T. *et al.* Measurement of the back fat layer in beagles for estimation of obesity using two-dimensional ultrasonography. **The Journal of small animal practice**, v. 42, n. 2, p. 56–59, Feb. 2001.

MORTENSEN, M. B. *et al.* Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry. **Circulation**, v. 147, n. 14, p. 1053–1063, 4 Apr. 2023.

MORTENSEN, M. B.; NORDESTGAARD, B. G. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. **The Lancet**, v. 396, n. 10263, p. 1644–1652, 21 Nov. 2020.

MRAZ, M.; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **The Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. R113–27, Sep. 2014.

MUKAKA, M. M. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**; 24(3): 69-71 September 2012.

MULLER, D. C. DE M.; SCHOSSLER, J. E.; PINHEIRO, M. Adaptation of human body mass index for dogs. **Ciência rural**, v. 38, n. 4, p. 1038–1043, Aug. 2008.

MÜLLER, L. *et al.* Body fat distribution and metabolic consequences - Examination opportunities in dogs. **Acta veterinaria Hungarica**, v. 62, n. 2, p. 169–179, 11 Jun. 2014.

MÜNZBERG, H.; MORRISON, C. D. Structure, production and signaling of leptin. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 64, n. 1, p. 13–23, Jan. 2015.

NAGAEV, I. *et al.* Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. **PloS one**, v. 1, n. 1, p. e31, 20 Dec. 2006.

NAGAOKA, D. *et al.* Re-induction of obese body weight occurs more rapidly and at lower caloric intake in beagles. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 94, n. 3, p. 287–292, Jun. 2010.

NASIR, K. *et al.* The association of subclinical coronary atherosclerosis with abdominal and total obesity in asymptomatic men. **Preventive cardiology**, v. 8, n. 3, p. 143–148, Summer 2005.

NEDERGAARD, J.; BENGTTSSON, T.; CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 293, n. 2, p. E444–52, Aug. 2007.

NELSON, R.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. [s.l.] Elsevier Brasil, 2015.

NETO, G. B. P. *et al.* Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. **Brazilian journal of veterinary research**, v. 30, n. 2, p. 167–171, Feb. 2010.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 5, p. 311–320, Oct. 2004.

NIESSEN, S. J. M. *et al.* Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. **The Veterinary Journal**, v. 289, p. 1-7, Nov. 2022.

NIEVA-VAZQUEZ, A. *et al.* Serum resistin levels are associated with adiposity and insulin sensitivity in obese Hispanic subjects. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 12, n. 2, p. 143–148, Mar. 2014.

OBRADOVIC, M. *et al.* Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 585887, 18 May 2021.

O NEILL, D. G. *et al.* Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e90501, 4 Mar. 2014.

O'NEILL, D. G. *et al.* Demography and health of Pugs under primary veterinary care in England. **Canine genetics and epidemiology**, v. 3, p. 5, 10 Jun. 2016.

ORHAN, A. L. *et al.* Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. **Echocardiography**, v. 27, n. 3, p. 236–243, Mar. 2010.

ORSOLYA JULIANNA, T. *et al.* Factors Affecting Canine Obesity Seem to Be Independent of the Economic Status of the Country—A Survey on Hungarian Companion Dogs. **Animals**, v. 10, n. 8, p. 1267, 24 Jul. 2020.

OUCHI, N. *et al.* Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. **Hypertension**, v. 42, n. 3, p. 231–234, Sep. 2003.

OWECKI, M. *et al.* Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, v. 119, n. 2, p. 117–121, Feb. 2011.

PACKARD, C.; CASLAKE, M.; SHEPHERD, J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. **International journal of cardiology**, v. 74 Suppl 1, p. S17–22, 30 June. 2000.

PANCIERA, D. L. Conditions associated with canine hypothyroidism. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 31, n. 5, p. 935–950, Sep. 2001.

PAN, Y. *et al.* Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. **The British journal of nutrition**, v. 103, n. 12, p. 1746–1754, Jun. 2010.

PARK, H.-J. *et al.* Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. **BMC veterinary research**, v. 10, p. 113, 13 May 2014.

PASQUINI, A.; LUCHETTI, E.; CARDINI, G. Plasma lipoprotein concentrations in the dog: the effects of gender, age, breed and diet. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 92, n. 6, p. 718–722, Dec. 2008.

PAYAN-CARREIRA, R. *et al.* In vivo assessment of subcutaneous fat in dogs by real-time ultrasonography and image analysis. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 58, n. Suppl 1, p. 58, 20 Oct. 2016.

PEGRAM, C. *et al.* Frequency, breed predisposition and demographic risk factors for overweight status in dogs in the UK. **The Journal of small animal practice**, v. 62, n. 7, p. 521–530, Jul. 2021.

PENELL, J. C. *et al.* Body weight at 10 years of age and change in body composition between 8 and 10 years of age were related to survival in a longitudinal study of 39 Labrador retriever dogs. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 61, n. 1, p. 42, 9 Sep. 2019.

PEREIRA, D. C. *et al.* Mecanismo da via melanocortina 4 e disfunções associadas à obesidade: uma revisão narrativa de literatura / Melanocortin 4 pathway mechanism and obesity-associated dysfunctions: a narrative literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 8373–8379, 4 May 2022.

PÉREZ ALENZA, D. *et al.* Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 3, p. 132–139, May-June 1998.

PIANTEDOSI, D. *et al.* Serum biochemistry profile, inflammatory cytokines, adipokines and cardiovascular findings in obese dogs. **Veterinary journal**, v. 216, p. 72–78, Oct. 2016.

PIANTEDOSI, D. *et al.* Effect of a Weight Loss Program on Biochemical and Immunological Profile, Serum Leptin Levels, and Cardiovascular Parameters in Obese Dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 7, p. 398, 6 Aug. 2020.

PIRAHANCHI, Y.; ANORUO, M.; SHARMA, S. Biochemistry, Lipoprotein Lipase. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

PIRILLO, A.; CATAPANO, A. L.; NORATA, G. D. Biological Consequences of Dysfunctional HDL. **Current medicinal chemistry**, v. 26, n. 9, p. 1644–1664, 2019.

POLETTI, S. *et al.* Cohort study of cardiovascular risk in asymptomatic young adults: subclinical atherosclerosis and coronary calcium score. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 3, p. 3129–3137, Sep. 2018.

PÖPPL, Á. G. *et al.* Índices de sensibilidade à insulina em fêmeas caninas: efeito do ciclo estral e da piometra. **Acta scientiae veterinariae**, v. 37, n. 4, p. 341, 2009.



PÖPPL, A. G. Pontos práticos no tratamento da obesidade. **Revista Vet&Share**, v. 61, p. 16-31, 2020.

PORSANI, M. Y. H. **Obesidade canina: um estudo de prevalência no município de São Paulo - SP**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 88 folhas, São Paulo, 2019.

PORSANI, M. Y. H. *et al.* Prevalence of canine obesity in the city of São Paulo, Brazil. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 14082, 21 Aug. 2020.

POWELL-WILEY, T. M. *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, n. 21, p. e984–e1010, 25 May 2021.

PREET, G. S. *et al.* Risk factors and metabolic alterations in healthy obese companion dogs in India. **The Pharma Innovation Journal**, 8(7): 677-682, 2019.

PUCHALSKA, P.; CRAWFORD, P. A. Metabolic and Signaling Roles of Ketone Bodies in Health and Disease. **Annual review of nutrition**, v. 41, p. 49–77, 11 Oct. 2021.

RADAKOVICH, L. B. *et al.* Clinically healthy overweight and obese dogs differ from lean controls in select CBC and serum biochemistry values. **Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology**, v. 46, n. 2, p. 221–226, Jun. 2017.

RAFFAN, E. *et al.* Standardized positioning is essential for precise determination of body composition using dual-energy x-ray absorptiometry in dogs. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7 Suppl, p. 1976S–1978S, Jul. 2006.

RAFFAN, E. *et al.* Development, factor structure and application of the Dog Obesity Risk and Appetite (DORA) questionnaire. **PeerJ**, v. 3, p. e1278, 29 Sep. 2015.

RAFFAN, E. *et al.* A Deletion in the Canine POMC Gene Is Associated with Weight and Appetite in Obesity-Prone Labrador Retriever Dogs. **Cell metabolism**, v. 23, n. 5, p. 893–900, 10 May 2016.

RAGHAVAN, M. *et al.* Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 1, p. 94–100, 1 Jul. 2005.

RAMOS JR, CASTILLO V. Evaluation of insulin resistance in overweight and obese dogs. **International Journal of Veterinary Science and Research**, v. 6, n. 1, p. 058–063, 30 May 2020.

REGGER, M. A. *et al.* Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. **Neurobiology of aging**, v. 25, n. 3, p. 311–314, Mar. 2004.

REGMI, S. Obesity in canines: issues, causes, treatments and managements. **Journal of Cell Biology & Cell Metabolism**, v. 7, n. 1, 27 Aug. 2020.

RESPONDEK, F. *et al.* Short-chain fructooligosaccharides influence insulin sensitivity and gene expression of fat tissue in obese dogs. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 9, p. 1712–1718, Sep. 2008.

RICHARD, A. J. et al. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In: FEINGOLD, K. R. *et al.* (Eds.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2020.

ROBERT, J.; OSTO, E.; VON ECKARDSTEIN, A. The Endothelium is Both a Target and a Barrier of HDL's Protective Functions. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1041, 28 Apr. 2021.

ROBERTS, A. W.; CLARK, A. L.; WITTE, K. K. Review article: Left ventricular dysfunction and heart failure in metabolic syndrome and diabetes without overt coronary artery disease--do we need to screen our patients? **Diabetes & vascular disease research: official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease**, v. 6, n. 3, p. 153–163, Jul. 2009.

ROBERTSON, I. D. The association of exercise, diet and other factors with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth, WA. **Preventive veterinary medicine**, v. 58, n. 1-2, p. 75–83, 30 Apr. 2003.

ROCHLANI, Y. *et al.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic advances in cardiovascular disease**, v. 11, n. 8, p. 215–225, Aug. 2017.

ROSSI, S. *et al.* Homocysteine measurement by an enzymatic method and potential role of homocysteine as a biomarker in dogs. **Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc**, v. 20, n. 5, p. 644–649, Sep. 2008.

RUAN, H.; DONG, L. Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. **Journal of molecular cell biology**, v. 8, n. 2, p. 101–109, Apr. 2016.

SAAD, F. M. DE O. B.; FRANÇA, J. Natural foods for dogs and cats. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 52–59, Jul. 2010.

SAELY, C. H. *et al.* Alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transferase are associated with the metabolic syndrome but not with angiographically determined coronary atherosclerosis. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 397, n. 1-2, p. 82–86, Nov. 2008.

SAELY, C. H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15–23, 2012.

SAGAWA, M. M. *et al.* Correlation between plasma leptin concentration and body fat content in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 63, n. 1, p. 7–10, Jan. 2002.

SALT, C. *et al.* Association between life span and body condition in neutered client-owned dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 1, p. 89–99, Jan. 2019.

SANTAROSSA, A.; PARR, J. M.; VERBRUGGHE, A. The importance of assessing body composition of dogs and cats and methods available for use in clinical practice. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 5, p. 521–529, 1 Sep. 2017.

SANTOLLO, J.; ECKEL, L. A. Estradiol decreases the orexigenic effect of neuropeptide Y, but not agouti-related protein, in ovariectomized rats. **Behavioural brain research**, v. 191, n. 2, p. 173–177, 22 Aug. 2008.

SATO, K. *et al.* Hypercholesterolemia in Shetland sheepdogs. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 62, n. 12, p. 1297–1301, Dec. 2000.

SCHAIRER, C. *et al.* Obesity and related conditions and risk of inflammatory breast cancer: a nested case-control study. **Breast cancer research and treatment**, v. 183, n. 2, p. 467–478, Sep. 2020.

SCHERER, P. E. *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **The Journal of biological chemistry**, v. 270, n. 45, p. 26746–26749, 10 Nov. 1995.

SCHROECKSNADEL, K. *et al.* Total homocysteine in patients with angiographic coronary artery disease correlates with inflammation markers. **Thrombosis and haemostasis**, v. 103, n. 5, p. 926–935, May 2010.

SCHWARZ, J.-M. *et al.* Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 1, p. 43–50, Jan. 2003.

SENTINELLI, F. *et al.* Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. **Diabetes**, v. 51, n. 3, p. 860–862, Mar. 2002.

SERISIER, S. *et al.* Hypertriglyceridaemic insulin-resistant obese dog model: effects of high-fat diet depending on age. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 92, n. 4, p. 419–425, Aug. 2008.

SESTI, G. Pathophysiology of insulin resistance. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 20, n. 4, p. 665–679, Dec. 2006.

SHAHIDI, F. Nutraceuticals and functional foods: Whole versus processed foods. **Trends in Food Science & Technology**, v. 20, n. 9, p. 376–387, 1 Sep. 2009.

SHEPHERD, P. R.; KAHN, B. B. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. **The New England journal of medicine**, v. 341, n. 4, p. 248–257, 22 Jul. 1999.

SHEU, W. H.; LEE, W. J.; CHEN, Y. T. Plasma homocysteine concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. **American journal of hypertension**, v. 13, n. 1 Pt 1, p. 14–20, Jan. 2000.

SHIBATA, R.; OUCHI, N.; MUROHARA, T. Adiponectin and cardiovascular disease. **Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 73, n. 4, p. 608–614, Apr. 2009.

SHRIDHAR, K. *et al.* Serum Calcium Concentrations, Chronic Inflammation and Glucose Metabolism: A Cross-Sectional Analysis in the Andhra Pradesh Children and Parents Study (APCaPS). **Curr Dev Nutr.**, v. 25; 3(3), Oct. 2018.

SIMOPOULOU, T. *et al.* Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. **Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research**

**Society**, v. 15, n. 8, p. 872–883, Aug. 2007.

SINGH, G. *et al.* Dog obesity: Epidemiology, risk factors, diagnosis and management: A review paper. **The Pharma Innovation Journal**, v. 10, n. 5, p. 698–705, 2021.

SINHA, R. *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. **The New England journal of medicine**, v. 346, n. 11, p. 802–810, 14 Mar. 2002.

SON, H. R.; D'AVIGNON, D. A.; LAFLAMME, D. P. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and measurement of total body water content by deuterium oxide dilution for estimating body composition in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 59, n. 5, p. 529–532, May 1998.

SONNENSCHNEIN, E. G. *et al.* Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. **American journal of epidemiology**, v. 133, n. 7, p. 694–703, 1 Apr. 1991.

SOTTIAUX, J. Atherosclerosis in a dog with diabetes mellitus. **The Journal of small animal practice**, v. 40, n. 12, p. 581–584, Dec. 1999.

SPEAKMAN, J. R.; BOOLES, D.; BUTTERWICK, R. Validation of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) by comparison with chemical analysis of dogs and cats. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 25, n. 3, p. 439–447, Mar. 2001.

STANGER, O. *et al.* DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. **Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC**, v. 41, n. 11, p. 1392–1403, Nov. 2003.

STEARNS, A. *et al.* Metabolic insights from extreme human insulin resistance phenotypes. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 26, n. 2, p. 145–157, Apr. 2012.

STEPHAN, C. M.; LAZAR, M. A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 13, n. 1, p. 18–23, Jan-Feb 2002.

STOCKMAN, J.; VILLAVERDE, C.; CORBEE, R. J. Calcium, Phosphorus, and Vitamin D in Dogs and Cats: Beyond the Bones. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 51, n. 3, p. 623–634, May 2021.

STONE, R. *et al.* Use of a bioelectric impedance device in obese and lean healthy dogs to estimate body fat percentage. **Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine**, v. 10, n. 1-2, p. 59–70, Spring-Summer 2009.

ST-ONGE, M.-P.; GALLAGHER, D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? **Nutrition**, v. 26, n. 2, p. 152–155, Feb. 2010.

STREIFF, E. L. *et al.* A comparison of the nutritional adequacy of home-prepared and commercial diets for dogs. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 6 Suppl 2, p. 1698S–700S, Jun.

2002.

SUN, K. *et al.* Fibrosis and adipose tissue dysfunction. **Cell metabolism**, v. 18, n. 4, p. 470–477, 1 Oct. 2013.

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 7, n. 2, p. 85–96, Feb. 2006.

TANSEY, J. T. *et al.* The central role of perilipin a in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. **IUBMB life**, v. 56, n. 7, p. 379–385, Jul. 2004.

THENGCHAISRI, N. *et al.* Abdominal obesity is associated with heart disease in dogs. **BMC veterinary research**, v. 10, p. 131, 13 Jun. 2014.

TOLL, P. W. *et al.* Obesity. In: MICHAEL S. HAND, CRAIG D. THATCHER, REBECCA L. REMILLARD, PHILLIP ROUDEBUSH, BRUCE J. NOVOTNY (Ed.). **Small Animal Clinical Nutrition**. 5. ed. Topeka: Mark Morris Institute, p. 501–542, 2010.

TRIBUDDHARATANA, T. *et al.* Biochemical Alterations and Their Relationships with the Metabolic Syndrome Components in Canine Obesity. **Agriculture and Natural Resources**, v. 45, n. 4, p. 622–628, 30 Aug. 2011.

TRIPATHY, D. *et al.* Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. **Diabetes**, v. 52, n. 12, p. 2882–2887, Dec. 2003.

TROPF, M. *et al.* Cardiac and Metabolic Variables in Obese Dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1000–1007, Jul. 2017.

TSAI, J.-P. The association of serum leptin levels with metabolic diseases. **Tzu-chi medical journal**, v. 29, n. 4, p. 192–196, Oct-Dec 2017.

TSUTSUMI, K.; HAGI, A.; INOUE, Y. The relationship between plasma high density lipoprotein cholesterol levels and cholesteryl ester transfer protein activity in six species of healthy experimental animals. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 24, n. 5, p. 579–581, May 2001.

TVARIJONAVICIUTE, A. *et al.* Effect of weight loss on inflammatory biomarkers in obese dogs. **Veterinary journal**, v. 193, n. 2, p. 570–572, Aug. 2012a.

TVARIJONAVICIUTE, A. *et al.* Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC veterinary research**, v. 8, p. 147, 28 Aug. 2012b.

TVARIJONAVICIUTE, A. *et al.* Effect of weight loss in obese dogs on indicators of renal function or disease. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 31–38, Jan. 2013.

TVARIJONAVICIUTE, A. *et al.* Identification of changes in serum analytes and possible metabolic pathways associated with canine obesity-related metabolic dysfunction. **Veterinary journal**, v. 244, p. 51–59, Feb. 2019.

USUI, S.; YASUDA, H.; KOKETSU, Y. Lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations associated with dog body condition score; effect of recommended fasting duration on sample concentrations in Japanese private clinics. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 77, n. 9, p. 1063–1069, Sep. 2015.

USUI, S.; YASUDA, H.; KOKETSU, Y. Characteristics of obese or overweight dogs visiting private Japanese veterinary clinics. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 6, n. 4, p. 338–343, 1 Apr. 2016.

VAYÁ, A. *et al.* Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 52, n. 1, p. 49–56, 2012.

VEIGA, A. P. M., *et al.* Fructosamine as a tool on the evaluation of insulin resistant obese dogs. **ARC journal of animal and veterinary sciences**, v. 2, n. 2, 2016.

VENDRAMINI, T. H. A. *et al.* Neutering in dogs and cats: current scientific evidence and importance of adequate nutritional management. **Nutrition research reviews**, v. 33, n. 1, p. 134–144, Jun. 2020.

VENDRAMINI, T. H. A. *et al.* Profile qualitative variables on the dynamics of weight loss programs in dogs. **PloS one**, v. 17, n. 1, p. e0261946, 12 Jan. 2022.

VERKEST, K. R. *et al.* Basal measures of insulin sensitivity and insulin secretion and simplified glucose tolerance tests in dogs. **Domestic animal endocrinology**, v. 39, n. 3, p. 194–204, Oct. 2010.

VERKEST, K. R. *et al.* Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. **American journal of veterinary research**, v. 72, n. 3, p. 357–366, Mar. 2011.

VERKEST, K. R. *et al.* Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. **Domestic animal endocrinology**, v. 42, n. 2, p. 103–112, Feb. 2012.

VITALE, C. L.; OLBY, N. J. Neurologic dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador Retrievers. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1316–1322, Nov-Dec 2007.

VUČIĆ, V. M.; CVETKOVIĆ, Z. Cholesterol: absorption, function and metabolism. **Encyclopedia of Food & Health**, p. 47–52, 2015.

WAKSHLAG, J. J. *et al.* Negative fecal characteristics are associated with pH and fecal flora alterations during dietary change in dog. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 9, n. 3, p. 278, 2011a.

WAKSHLAG, J. J. *et al.* The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. **The British journal of nutrition**, v. 106 Suppl 1, p. S11–4, Oct. 2011b.

WAKSHLAG, J. J. *et al.* Evaluation of dietary energy intake and physical activity in dogs undergoing a controlled weight-loss program. **Journal of the American Veterinary Medical**

**Association**, v. 240, n. 4, p. 413–419, 15 Feb. 2012.

WALLACE, A. M. *et al.* Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). **Circulation**, v. 104, n. 25, p. 3052–3056, 18 Dec. 2001.

WALLACE, T. M., LEVY, J. C. MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27(6), p. 1487-1495, 2004.

WANG, C. S.; HARTSUCK, J.; MCCONATHY, W. J. Structure and functional properties of lipoprotein lipase. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1123, n. 1, p. 1–17, 3 Jan. 1992.

WANG, J. *et al.* Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. **Journal of evidence-based medicine**, v. 14, n. 3, p. 208–217, Sep. 2021.

WANG, Y.-X. *et al.* Friend or foe: Multiple roles of adipose tissue in cancer formation and progression. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 12, p. 21436–21449, Dec. 2019.

WATSON, A. D.; CHURCH, D. B. Postprandial increase in plasma creatinine concentration in dogs fed cooked meat. **Australian veterinary journal**, v. 56, n. 9, p. 463, Sep. 1980.

WATSON, A. D.; CHURCH, D. B.; FAIRBURN, A. J. Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 42, n. 11, p. 1878–1880, Nov. 1981.

WATSON, P. J. Chapter 285 - Metabolic Diseases of the Liver. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. [s.l.] Elsevier, 2017. v. 2p. 4037–4051.

WATZL, B. *et al.* A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. **The American journal of clinical nutrition**, v. 82, n. 5, p. 1052–1058, Nov. 2005.

WEBER, M. *et al.* A high-protein, high-fiber diet designed for weight loss improves satiety in dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1203–1208, Nov-Dec 2007.

WEETH, L. P. *et al.* Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. **American journal of veterinary research**, v. 68, n. 4, p. 389–398, Apr. 2007.

WEISS, D. J.; JANE WARDROP, K. **Schalm's Veterinary Hematology**. John Wiley & Sons, 2011.

WIEBE, N.; FIELD, C. J.; TONELLI, M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 19, n. 11, p. 1608–1618, Nov. 2018.

WILKINSON, M. J. A.; MCEWAN, N. A. Use of Ultrasound in the Measurement of Subcutaneous Fat and Prediction of Total Body Fat in Dogs. **The Journal of nutrition**, v. 121, p. S47–S50, 1 Nov. 1991.

WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic

disorders linked to obesity. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 15, n. 11, p. 2792–2800, Nov. 2004.

WONDMKUN, Y. T. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 13, p. 3611–3616, 9 Oct. 2020.

WU, H.; BALLANTYNE, C. M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. **Circulation research**, v. 126, n. 11, p. 1549–1564, 22 May 2020.

XENOULIS, P. G. *et al.* Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 8, p. 1011–1016, 15 Apr. 2011.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **Veterinary journal**, v. 183, n. 1, p. 12–21, Jan. 2010.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Canine hyperlipidaemia. **The Journal of small animal practice**, v. 56, n. 10, p. 595–605, Oct. 2015.

XIAO, Y. *et al.* Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects. **Lipids in health and disease**, v. 10, p. 137, 12 Aug. 2011.

XIA, Z.; SNIDERMAN, A. D.; CIANFLONE, K. Acylation-stimulating Protein (ASP) Deficiency Induces Obesity Resistance and Increased Energy Expenditure in ob/obMice \*. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 48, p. 45874–45879, 29 Nov. 2002.

XU, Y. *et al.* Whole grain diet reduces systemic inflammation: A meta-analysis of 9 randomized trials. **Medicine**, v. 97, n. 43, p. e12995, Oct. 2018.

XYDAKIS, A. M. *et al.* Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2697–2703, Jun. 2004.

YAISSLE, J. E.; HOLLOWAY, C.; BUFFINGTON, C. A. T. Evaluation of owner education as a component of obesity treatment programs for dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 12, p. 1932–1935, 15 June. 2004.

YAMKA, R. M.; FRIESEN, K. G.; FRANTZ, N. Z. Identification of Canine Markers Related to Obesity and the Effects of Weight Loss on the Markers of Interest. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 4, p. 282–292, 2006.

YAZICI, D.; SEZER, H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 960, p. 277–304, 2017.

YONESHIRO, T. *et al.* Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. **Obesity**, v. 19, n. 9, p. 1755–1760, Sep. 2011.

YOUSSEF, D. *et al.* Fructosamine an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review. **Tennessee medicine: journal of the Tennessee Medical Association**, v. 101, n. 11, p. 31–33, Nov. 2008.



ZAMPELAS, A.; MAGRIPLIS, E. New Insights into Cholesterol Functions: A Friend or an Enemy? **Nutrients**, v. 11, n. 7, 18 Jul. 2019.

ZAPRYANOVA, D. *et al.* Changes in the Concentrations of Some Plasma Proteins During Acute Inflammation in Dogs. **Advanced Research in Life Sciences**, v. 1, n. 1, p. 85–89, 26 Jul. 2017.

ZECHNER, R. *et al.* Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. **Journal of lipid research**, v. 50, n. 1, p. 3–21, Jan. 2009.

ZECHNER, R. *et al.* FAT SIGNALS--lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. **Cell metabolism**, v. 15, n. 3, p. 279–291, 7 Mar. 2012.

ZENG, R.; ZHANG, Y.; DU, P. SNPs of melanocortin 4 receptor (MC4R) associated with body weight in Beagle dogs. **Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science**, v. 63, n. 1, p. 73–78, 2014.

ZHANG, H.; ZHANG, C. Adipose “talks” to distant organs to regulate insulin sensitivity and vascular function. **Obesity**, v. 18, n. 11, p. 2071–2076, Nov. 2010.

ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1 Dec. 1994.

ZHAO, J. *et al.* Anti-Lipolysis Induced by Insulin in Diverse Pathophysiologic Conditions of Adipose Tissue. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 13, p. 1575–1585, 11 May 2020.

ZIEMKE, F.; MANTZOROS, C. S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. **The American journal of clinical nutrition**, v. 91, n. 1, p. 258S–261S, Jan. 2010.

ZIMMERMANN, R. *et al.* Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. **Science**, v. 306, n. 5700, p. 1383–1386, 19 Nov. 2004.

ZIMMET, P. *et al.* Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 892, p. 25–44, 18 Nov. 1999.

ZIMTA, A. A. *et al.* Molecular Links between Central Obesity and Breast Cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 21, 28 Oct. 2019.

ZORAN, D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 40, n. 2, p. 221–239, 1 Mar. 2010.

## ANEXOS

## ANEXO A - Certificado CEUA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

## CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Efeito da perda de peso em biomarcadores metabólicos, inflamatórios e hormonais de cães obesos tratados com alimentação natural", protocolo do CEUA: 115/2023 sob a responsabilidade de Flaviani Emilia dos Santos que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, em reunião de 05/06/2023.

Vigência da Autorização	05/06/2023 a 04/06/2028
Finalidade	Pesquisa
*Espécie/linhagem	Cão / variada
Nº de animais	30
Peso/Idade	30kg / 5(anos)
Sexo	indiferente
Origem	domicilio

<b>Dados dos animais agrupados (uso do biotério)</b>	
*Espécie/linhagem	Cão / variada
Nº de animais	30
Idade	5(anos)
Sexo	indiferente
Origem	domicilio

## Considerações posteriores:

05/06/2023	Aprovado na reunião ordinária on-line do dia 05/06/2023. Validade: 05/06/2023 à 04/06/2028.
------------	---

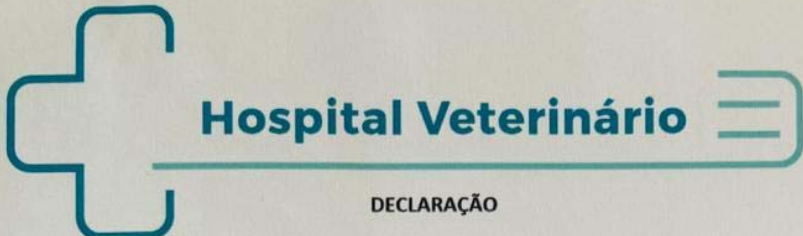
Belo Horizonte, 20/11/2023.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG  
[https://aplicativos.ufmg.br/solicite\\_ceua/](https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/)

Universidade Federal de Minas Gerais  
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha  
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005  
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil  
Telefone: (31) 3409-4516  
[www.ufmg.br/bioetica/ceua](http://www.ufmg.br/bioetica/ceua) - [ceua@prpq.ufmg.br](mailto:ceua@prpq.ufmg.br)

## ANEXO B - Termo de anuência do Hospital Veterinário da UFMG



# Hospital Veterinário

### DECLARAÇÃO

Belo Horizonte, 18 de abril de 2023.

A Direção do Hospital Veterinário declara estar ciente da realização de projeto de pesquisa **"Efeito da perda de peso em biomarcadores metabólicos, inflamatórios e hormonais de cães obesos tratados com alimentação natural"**, sob a responsabilidade da Professora Eliane Gonçalves de Melo.

O referido projeto contará com a participação de 30 cães obesos procedentes de casuística externa e da rotina do Hospital Veterinário. Todos os tutores participantes assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentado no projeto.

Com relação aos exames e procedimentos a serem realizados, a pesquisadora responsável informou:

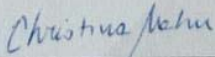
- Todos os procedimentos realizados (exame clínico, coleta de sangue, ultrassonografia) não vão interferir na qualidade de vida ou prejudicar o bem estar dos animais.
- Os exames laboratoriais serão realizados por conta do projeto, não havendo ônus financeiro para o Hospital Veterinário nem para os tutores dos animais.
- Os exames de imagem (ultrassonografia) serão realizados sem gerar impacto ou interferência no atendimento dos animais internados e animais em atendimento na rotina do HV.

O Hospital Veterinário dá ciência de que não se responsabilizará por qualquer eventualidade ocorrida com projeto em tela, não arcará com custos de materiais de consumo ou de qualquer outra natureza como danos de equipamentos, bem como não fornecerá recursos humanos para a realização do projeto. Que seja obedecido o cronograma de execução previamente estabelecido, que esteja em consonância com as exigências e certificado pelo CEUA e que tenha registro prévio de 45 a 60 dias antes do início do experimento.

As publicações científicas resultantes do projeto de pesquisa deverão obrigatoriamente conter a informação de que o desenvolvimento da pesquisa ocorreu nas dependências do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da UFMG.


Membros da Equipe:

Nome	Categoria
Professora Eliane Gonçalves de Melo	Orientadora
Professora Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho	Co-orientadora
Professora Fabíola de Oliveira Paes Leme	Co-orientadora
Flavianni Emília dos Santos	Aluna de Doutorado
	Data
Recebimento do Projeto pela Direção do HV	05/04/2023
Ciência da Direção do Hospital Veterinário	17/04/2023



Prof. Christina Malm  
Diretora do Hospital Veterinário

Hospital Veterinário  
UFMG  
Av. Antônio Carlos 6627, Pampulha  
CEP 31270-901  
Belo Horizonte  
3409-2000



## ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA E CIRURGIA VETERINÁRIAS)

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa intitulada “Efeito da perda de peso em biomarcadores metabólicos, inflamatórios e hormonais de cães obesos tratados com alimentação natural”, sob a responsabilidade da pesquisadora Flaviani Emília dos Santos, a qual pretende avaliar os efeitos da perda de peso em cães obesos com o uso terapêutico de uma dieta caseira natural. Sua participação é voluntária e se dará por meio da inclusão do seu cão em um programa de perda de peso utilizando alimentação natural cozida, custeada, preparada e oferecida por você. A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Existe um desconforto e risco mínimo para o paciente que será submetido à venopunção para coleta de sangue, que se justifica pela necessidade de monitorização de parâmetros clínicos e laboratoriais. O principal benefício relacionado com a participação do seu animal na pesquisa é o de melhorar a efetividade do tratamento da obesidade e, assim, a qualidade de vida do paciente. Além disso, a pesquisa em questão pode gerar benefícios para outros cães obesos. O pesquisador responsável se compromete a divulgar cientificamente os resultados obtidos.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O(a) Sr(a) não terá despesas e não receberá remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o(a) Sr(a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço da Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901 Escola de Veterinária, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias e pelo telefone (31) 34092276, ou poderá entrar em contato com a Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG. CEP 31270-901, Unidade Administrativa II, 2º Andar, Sala 2005, telefone (31) 34094516.

#### Consentimento Pós-Informação

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado sobre os riscos, benefícios da pesquisa em questão e os motivos do pesquisador precisar da minha colaboração. Entendi a explicação e, por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não terei remuneração de qualquer tipo e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável

## ANEXO D - Relação de macro e micronutrientes presentes na dieta

Grupo	Nutriente	Mínimo	Máximo	Adequado	Recomendado	Consta	Falta	Sobra
<b>Principais</b>								
	Carboidratos (g)	0,00				71,06	0,00	0,00
	Cinzas (g)	0,00				13,51	0,00	0,00
	Energia (Kcal)	0,00				1.000,80	0,00	0,00
	Gorduras Totais (g)		82,50	10,00	13,80	23,29	0,00	0,00
	Proteína (g)	20,00			25,00	131,64	0,00	0,00
	Umidade (g)	0,00				765,30	0,00	0,00
<b>Fibra</b>								
	Fibra Alimentar (g)	0,00				10,50	0,00	0,00
	Fibra Insolúvel (g)	0,00				4,07	0,00	0,00
	Fibra Solúvel (g)	0,00				3,85	0,00	0,00
<b>Minerais</b>								
	Cálcio (mg)	500,00			1.000,00	1.979,65	0,00	0,00
	Cloro (mg)			300,00	300,00	0,00	0,00	0,00
	Cobre (mg)			1,50	1,50	8,90	0,00	0,00
	Ferro (mg)			7,50	7,50	12,18	0,00	0,00
	Fósforo (mg)			750,00	750,00	1.963,00	0,00	0,00
	Iodo (µg)	175,00			220,00	455,20	0,00	0,00
	Magnésio (mg)	45,00			150,00	249,56	0,00	0,00
	Manganês (mg)			1,20	1,20	4,50	0,00	0,00
	Potássio (mg)			1.000,00	1.000,00	2.861,25	0,00	0,00
	Selênio (µg)			87,50	87,50	209,22	0,00	0,00
	Sódio (mg)	75,00			200,00	1.427,10	0,00	0,00
	Zinco (mg)			15,00	15,00	26,50	0,00	0,00
<b>Lipídios</b>								
	Ácido Alfa-Linolênico (Ômega 3) (g)			0,09	0,11	0,01	0,00	0,00
	Ácido Araquidônico (Ômega 6) (g)	0,00				0,19	0,00	0,00
	Ácido Linoleico (Ômega 6) (g)		16,30	2,40	2,80	2,32	0,00	0,00
	Colesterol (mg)	0,00				502,40	0,00	0,00
	Gorduras Monoinsaturadas (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
	Gorduras Poliinsaturadas (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
	Gorduras Saturadas (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
	Gorduras Trans (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
	Ômega 3 (DHA) (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
	Ômega 3 (EPA) (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
	Ômega 3 (EPA+DHA) (g)		2,80	0,11	0,11	0,00	0,00	0,00
<b>Vitaminas</b>								

Ácido Pantotênico (mg)	0,00				6,41	0,00	0,00
Colina (mg)			340,00	425,00	446,40	0,00	0,00
Vitamina A (Retinol) (UI)		53.333,0	1.010,00	1.263,00	19.458,20	0,00	0,00
Vitamina B1 (Tiamina) (mg)			0,45	0,56	1,21	0,00	0,00
Vitamina B12 (Cianocobalamina) (µg)			7,00	8,75	38,29	0,00	0,00
Vitamina B2 (Riboflavina) (mg)	1,05			1,30	3,71	0,00	0,00
Vitamina B6 (Piridoxina) (mg)			0,30	0,38	2,93	0,00	0,00
Vitamina B7	0,00				63,00	0,00	0,00
Vitamina B9 (Ácido Fólico)(µg)			54,00	67,50	173,20	0,00	0,00
Vitamina C (mg)	0,00				97,20	0,00	0,00
Vitamina D (Colecalciferol) (UI)		800,00	110,00	136,00	275,92	0,00	0,00
Vitamina E (Tocoferol) (UI)			6,60	8,30	86,03	0,00	0,00
Vitamina K (µg)			330,00	410,00	549,00	0,00	0,00
Vitamina PP (Niacina) (mg)			3,40	4,25	52,81	0,00	0,00
<b>Aminoácidos</b>							
Alanina (g)	0,00				6,23	0,00	0,00
Arginina (g)	0,70			0,88	7,88	0,00	0,00
Cistina (g)	0,00				1,42	0,00	0,00
Fenilalanina (g)	0,90			1,13	5,23	0,00	0,00
Histidina (g)	0,37			0,48	4,48	0,00	0,00
Isoleucina (g)	0,75			0,95	5,50	0,00	0,00
Leucina (g)	1,35			1,70	10,52	0,00	0,00
Lisina (g)	0,70			0,88	12,14	0,00	0,00
Metionina (g)	0,65			0,83	3,64	0,00	0,00
Taurina (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
Tirosina (g)	0,00				4,30	0,00	0,00
Treonina (g)	0,85			1,08	3,23	0,00	0,00
Triptofano (g)	0,28			0,35	1,36	0,00	0,00
Valina (g)	0,98			1,23	5,86	0,00	0,00
<b>Outros</b>							
Ácido Aspártico (g)	0,00				7,76	0,00	0,00
Ácido Glutâmico (g)	0,00				14,19	0,00	0,00
Açúcar Total (g)	0,00				1,55	0,00	0,00
Amido (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
Beta-sitosterol (mg)	0,00				0,00	0,00	0,00
Fenilalanina + tirosina (g)	1,48			1,85	0,00	1,48	0,00
Folato Total (µg)	0,00				246,70	0,00	0,00
Frutose (g)	0,00				0,00	0,00	0,00
Galactose (g)	0,00				0,00	0,00	0,00

Glicina (g)	0,00			5,44	0,00	0,00
Glicose (g)	0,00			0,00	0,00	0,00
Lactose (g)	0,00			0,00	0,00	0,00
Licopeno (µg)	0,00			0,00	0,00	0,00
Luteína + zeaxantina (µg)	0,00			1.349,40	0,00	0,00
Metionina +Cistina	1,30		1,63	0,00	1,30	0,00
Prolina (g)	0,00			4,77	0,00	0,00
Retinol (µg)	0,00			3.791,20	0,00	0,00
Serina (g)	0,00			4,24	0,00	0,00
Taurina (Comida Seca) (g)	0,00			0,00	0,00	0,00
Teobromina (mg)	0,00			0,00	0,00	0,00
Vitamina B5 (Ácido Pantotênico) (mg)		3,00	3,75	0,00	0,00	0,00
Vitamina D3 (colecalfiferol) (µg)	0,00			0,48	0,00	0,00

## ANEXO E - Suplemento Food Dog Adulto Manutenção

### Composição:

Ácido Fólico, Ácido Pantotênico, Biomassa de Microalgas Spirulina platensis, Biotina, Carbonato de Cálcio, Cisteína, Cloreto de Colina, Cloreto de Potássio, Cobalto Aminoácido Quelato, Cobre Aminoácido Quelato, Complexo Selênio Aminoácido, Cúrcuma, Extrato de Alecrim, Extrato de Yucca, Ferro Aminoácido Quelato, Fosfato Bicálcico, Fruto-oligossacarídeos, Galacto-oligossacarídeos, Glicina, Histidina, Isoleucina, L-Arginina, L-Glutamina, L-Lisina, L-Metionina, L-Treonina, Magnésio Aminoácido Quelato, Manganês Aminoácido Quelato, Niacina, Prolina, Tirosina, Transquelato de Iodo, Valina, Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B12, Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina D3, Vitamina E, Vitamina K3 e Zinco Aminoácido Quelato.

### Níveis de garantia:

Ácido Fólico (mín.): 8 mg/kg	Extrato de Alecrim (mín.): 200 mg/kg
L-Lisina (mín.): 2.136 mg/kg	Selênio (mín.): 11 mg/kg
Ácido Pantotênico (mín.): 142 mg/kg	Extrato de Yucca (mín.): 2.421mg/kg
L-Metionina (mín.): 1.139 mg/kg	Tirosina (mín.): 2.136 mg/kg
Biotina (mín.): 7 mg/kg	Extrato Etéreo (mín.): 4.000 mg/kg
Magnésio (mín.): 7.262 mg/kg	Treonina (mín.): 712 mg/kg
Cálcio (mín./ máx.): 160 / 200 g/kg	Ferro (mín.): 570 mg/kg
Manganês (mín.): 300 mg/kg	Umidade (máx.): 60 g/kg
Cisteína (mín.): 546 mg/kg	Fibra Bruta (máx.): 90 g/kg
Matéria Mineral (máx.): 750 g/kg	Valina (mín.): 2.136 mg/kg
Cobalto (mín.): 3 mg/kg	Fósforo (mín.): 67 g/kg
Niacina (mín.): 484 mg/kg	Vitamina A (mín.): 178.000 UI/kg
Cobre (mín.): 262 mg/kg	Fruto-oligossacarídeos (mín): 1.424 mg/kg
Potássio (mín.): 57 g/kg	Vitamina B1 (mín.): 64 mg/kg
Colina (mín.): 3.560 mg/kg	Galacto-oligossacarídeos (mín.): 1.282 mg/kg
Prolina (mín.): 2.136 mg/kg	Vitamina B12 (mín.): 997µg/kg
Cúrcuma (mín.): 2.000 mg/kg	
Proteína Bruta (mín.): 60 g/kg	
Glicina (mín.): 2.136 mg/kg	
Vitamina B2 (mín.): 150 mg/kg	
Histidina (mín.): 1.420 mg/kg	
Vitamina B6 (mín.): 36 mg/kg	
Iodo (mín.): 50 mg/kg	
Vitamina D3 (mín.): 28.480 UI/kg	
Isoleucina (mín.): 2.136 mg/kg	
Vitamina E (mín.): 8.544 UI/kg	
L-Arginina (mín.): 2.136 mg/kg	
Vitamina K3 (mín.): 61 mg/kg	
L-Glutamina (mín.): 2.136 mg/kg	
Zinco (mín.): 2.136 mg/kg	



## APÊNDICE

**APÊNDICE A** - Valores do peso, percentual de gordura corporal, escore de condição corporal e circunferência abdominal dos cães antes e depois do tratamento.

<b>Animal</b>	<b>Peso antes</b>	<b>Peso depois</b>	<b>%GC antes</b>	<b>%GC depois</b>	<b>ECC antes</b>	<b>ECC depois</b>	<b>CA antes</b>	<b>CA depois</b>
1	24,2	21,2	43,22	29,78	9	6	70	58
2	11,5	8,3	59,5	30,40	9	6	56	42
3	9,7	7,9	44,08	30,92	9	6	50	42
4	16,2	13,8	49,8	34,14	9	6	62	51
5	10,3	8,9	51,89	28,35	9	6	53	42
6	18,4	14,7	32,57	18,73	8	4	56	44
7	8,5	6,3	61,11	20,74	9	5	53	37
8	14,6	12,4	43,24	21,75	8	5	58	45
9	17,9	14,2	32,9	19,9	8	5	57	43
10	15,1	13,1	46,7	27,04	9	6	60	48
11	24,3	21,0	57,2	34,42	9	7	78	60
12	7,65	6,05	58,9	24,0	9	5	50	37
13	19,2	14,4	46,2	26,86	9	6	66	50
14	20	15	52,3	24,75	9	5	70	49
15	15,65	13,2	55,4	33,03	9	7	64	50
16	29,95	27,9	52,73	30,47	9	7	84	66
17	45,65	40,6	43,2	39,2	9	7	92	80
18	6,850	5,85	48,16	21,27	8	5	47	38
19	20,6	18,5	43,10	26,98	9	6	66	54
20	13,0	11,7	60,8	34,26	9	7	62	49
21	22,8	20,6	43,7	22,82	9	5	69	54
22	11,45	9,0	47,1	18,13	8	4	54	39
23	27,5	24,0	51,92	35,02	9	7	80	65
24	8,6	7,9	46,29	29,10	9	7	48	41

%GC: percentual de gordura corporal, ECC: escore de condição corporal, CA: circunferência abdominal

**APÊNDICE B** - Parâmetros hematológicos dos cães antes do tratamento.

Animal	He ( $\mu\text{L}$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Leu ( $\mu\text{L}$ )	Contagem diferencial de leucócitos					Plaquetas
					NEU	LIN	MON	EOS	BAS	
1	9,06x10 <sup>6</sup>	16,3	44	10900	9374	872	109	218	0	276000
2	8,26x10 <sup>6</sup>	18,6	52	8800	7128	1320	176	176	0	264000
3	6,9x10 <sup>6</sup>	14,6	40	13500	10530	2430	135	405	0	290000
4	7,92x10 <sup>6</sup>	15,1	43	11700	7956	2925	117	234	0	228000
5	8,52x10 <sup>6</sup>	19,1	53	14000	11200	1960	140	560	0	316000
6	7,52x10 <sup>6</sup>	17,5	50	10500	5775	3780	0	945	0	112000
7	6,11x10 <sup>6</sup>	16,8	48	12900	9804	1677	774	387	0	531000
8	6,85x10 <sup>6</sup>	15,1	44	12300	9102	2337	492	0	0	200000
9	7,04x10 <sup>6</sup>	15,8	47	15100	13137	604	755	604	0	200000
10	7,28x10 <sup>6</sup>	16,8	46	12600	10206	1512	378	378	0	252000
11	6,84x10 <sup>6</sup>	15	42	10800	6264	4104	108	108	0	168000
12	7,20x10 <sup>6</sup>	16,5	46	12800	8960	2944	384	512	0	295000
13	8,48x10 <sup>6</sup>	14,8	43	12300	10086	1230	738	246	0	280000
14	7,27x10 <sup>6</sup>	18,3	50	13600	9384	2992	408	816	0	196000
15	7,55x10 <sup>6</sup>	16,3	45	16900	14365	1183	507	845	0	208000
16	8,18x10 <sup>6</sup>	16,2	43	7170	5449,2	1218,9	71,7	430	0	172000
17	6,64x10 <sup>6</sup>	16,2	49	10100	8383	1010	202	505	0	292000
18	8,09x10 <sup>6</sup>	16,6	45	7300	4891	1752	292	365	0	413000
19	7,82x10 <sup>6</sup>	16,8	52	10100	6767	2828	303	202	0	248000
20	7,14x10 <sup>6</sup>	16,3	50,3	14050	13155	710	240	45	0	375000
21	7,34x10 <sup>6</sup>	17,2	50	7750	5037,5	1317,5	697,5	697,5	0	364000
22	8,00x10 <sup>6</sup>	16,2	45	11400	7410	2964	684	342	0	432000
23	8,46x10 <sup>6</sup>	17,5	49	12700	9906	2159	381	254	0	208000
24	7,01x10 <sup>6</sup>	17,6	46	8090	5663	1618	323,6	485,4	0	244000

He: hemácias; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Leu: leucócitos totais; NEU: neutrófilos; LIN: linfócitos; MON: monócitos; EOS: eosinófilos; BAS: basófilos.

**APÊNDICE C - Parâmetros hematológicos dos cães depois do tratamento.**

<b>Animal</b>	<b>He (µL)</b>	<b>Hb (g/dl)</b>	<b>Ht (%)</b>	<b>Leu (µL)</b>	<b>Contagem diferencial de leucócitos</b>					<b>Plaquetas</b>
					<b>NEU</b>	<b>LIN</b>	<b>MON</b>	<b>EOS</b>	<b>BAS</b>	
1	7,69x10 <sup>6</sup>	19,5	48	7550	5058,5	981,5	377,5	1132	0	218000
2	7,67x10 <sup>6</sup>	17,9	56	9990	8791,2	1098,9	0	199,8	0	204000
3	6,26x10 <sup>6</sup>	15,3	46	16000	12000	3360	480	160	0	300000
4	6,57x10 <sup>6</sup>	16,5	48	9620	7022,6	2501,2	0	96,2	0	297000
5	7,34x10 <sup>6</sup>	20,8	56	12300	8979	1722	861	738	0	302000
6	7,31x10 <sup>6</sup>	17,1	48	10100	6363	2626	0	1111	0	144000
7	6,97x10 <sup>6</sup>	13,6	37	13100	10087	2358	262	131	0	480000
8	6,46x10 <sup>6</sup>	15	43	6740	3841,8	2561,2	337	0	0	115000
9	6,56x10 <sup>6</sup>	16,4	44	14600	11680	1168	1168	438	0	194000
10	6,74x10 <sup>6</sup>	16	45	15000	13200	1050	750	0	0	284000
11	6,37x10 <sup>6</sup>	14,2	46	9620	7022,6	2501,2	0	96,2	0	260000
12	6,98x10 <sup>6</sup>	17,2	48	15800	7268	4266	316	3950	0	348000
13	6,97x10 <sup>6</sup>	18,1	51	11700	8073	2106	819	702	0	293000
14	7,13x10 <sup>6</sup>	18	52	13900	10008	2224	695	973	0	180000
15	7,49x10 <sup>6</sup>	16,2	41	20300	22618	2104	1052	263	0	156000
16	7,08x10 <sup>6</sup>	18,1	47	9810	6278,4	2060,1	784	686	0	150000
17	7,09x10 <sup>6</sup>	14,8	39	13200	8448	1848	1056	1848	0	215000
18	7,45x10 <sup>6</sup>	17,6	46	10300	7416	2163	206	515	0	307000
19	7,19x10 <sup>6</sup>	18,2	50	11300	7797	1469	791	1243	0	148000
20	6,84x10 <sup>6</sup>	16,8	50	16600	14840	830	664	166	0	172000
21	7,20x10 <sup>6</sup>	16,1	45	11700	7488	2925	468	819	0	212000
22	7,16x10 <sup>6</sup>	18,5	48	12100	6897	2299	2057	847	0	348000
23	7,41x10 <sup>6</sup>	20,1	52	13800	11178	1242	690	690	0	268000
24	7,20x10 <sup>6</sup>	17,8	47	7100	3550	2698	781	71	0	280000

He: hemácias; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Leu: leucócitos totais; NEU: neutrófilos; LIN: linfócitos; MON: monócitos; EOS: eosinófilos; BAS: basófilos.

**APÊNDICE D** - Parâmetros bioquímicos dos cães antes do tratamento.

<b>Animal</b>	<b>Uréia mg/dL</b>	<b>Crea mg/dL</b>	<b>ALT U/L</b>	<b>AST U/L</b>	<b>FA U/L</b>	<b>GGT U/L</b>	<b>Prot g/dL</b>	<b>Alb g/dL</b>	<b>Glo g/dL</b>	<b>Trig mg/dL</b>	<b>Col mg/dL</b>
1	41,19	0,75	56,7	33,4	689,4	0	6,52	3,46	3,06	427,1	235,8
2	38,49	0,90	38,7	39,2	67,6	6,5	6,3	4,13	2,18	66,67	159,5
3	21,15	0,60	33,1	25,8	106,8	7,6	6,64	3,43	3,21	381,2	243
4	24,51	0,38	32,8	17,2	204,1	4,4	7,33	2,99	4,34	85,1	231,7
5	37,93	0,46	49,8	37,9	163,9	0	9,56	4,04	5,52	641,48	347,1
6	25,5	0,92	24,0	27,6	29,9	6,0	6,54	3,33	3,21	118,11	226,8
7	45,94	1,02	41,4	23,2	207,65	2,8	6,61	3,8	2,81	202,42	244,1
8	26,28	0,4	47,6	59,2	41,7	0	10,27	4,07	6,2	485,36	220,3
9	30,4	1,08	38,9	21,7	64,4	2,3	6,73	3,84	2,89	145,78	234,9
10	34,20	0,88	50,9	26,3	26,7	1,8	7,18	3,65	3,53	198,56	201,7
11	51,93	0,55	26,3	13,0	494,8	3,5	6,98	3,67	3,31	92,77	221,4
12	19,53	0,70	71,7	25,6	53,5	5,4	6,27	3,77	2,49	130,78	261,9
13	25,0	1,15	126,2	41,4	838,5	4,9	6,46	3,30	3,16	91,14	182,6
14	27,22	0,57	40,3	23,5	76,5	8,4	7,12	3,57	3,55	286,2	280,1
15	21,84	0,73	42,1	23,1	121,2	5,4	7,34	3,44	3,9	175,85	198,9
16	40,54	1,24	33,9	26,1	73,1	3,7	6,52	3,82	2,70	387,47	526,2
17	45,92	0,72	124	39,5	67,6	2,6	7,30	3,33	3,96	78,24	210,8
18	36,96	0,87	47,6	43,8	44,9	7,1	6,72	3,41	3,31	71,61	234,5
19	30,80	0,86	29,7	16,5	20,7	2,1	6,38	3,75	2,63	105,44	262,3
20	42,00	0,74	48,1	35,1	61,80	4,0	7,17	3,26	3,91	134,6	221,8
21	20,20	0,78	39,9	24,3	57,2	5,1	6,94	2,92	4,02	48,36	337,4
22	29,51	0,55	80,5	30,8	63,9	7,3	7,15	3,86	3,29	285,87	248,2
23	23,21	1,00	45,9	23,1	99,9	1,2	10,01	3,99	6,02	1057,0	304,6
24	47,13	1,25	32,5	19,1	224,6	5,0	5,96	3,69	2,28	127,30	209,7

Crea: creatinina; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase; FA: fosfatase alcalina; Prot: proteína total; Alb; albumina; Glo: globulina, Trig: triglicerídeos, Col: colesterol

**APÊNDICE E - Parâmetros bioquímicos dos cães depois do tratamento.**

<b>Animal</b>	<b>Ureia mg/dL</b>	<b>Crea mg/dL</b>	<b>ALT U/L</b>	<b>AST U/L</b>	<b>FA U/L</b>	<b>GGT U/L</b>	<b>Prot g/dL</b>	<b>Alb g/dL</b>	<b>Glo g/dL</b>	<b>Trig mg/dL</b>	<b>Col mg/dL</b>
1	71,87	0,86	63,2	23,9	238	4,3	6,71	3,38	3,33	124,97	209,6
2	47,48	0,98	36,5	22,4	88,2	6,7	6,67	4,44	2,23	38,25	146,8
3	32,85	1,02	30,3	44,9	30,1	4,2	6,50	3,78	2,72	106,6	159,9
4	46,51	0,71	29,4	27,6	88,7	0,7	8,45	3,52	4,92	121,6	558,6
5	45,78	0,88	45,78	37,7	44,5	5,3	6,88	4,25	2,63	88,82	174,5
6	38,86	1,44	25,1	31,8	17,8	8,1	6,34	3,87	2,47	56,5	137,5
7	40,41	0,55	29,28	28,8	238,9	2,24	6,43	3,83	2,60	75,91	221,6
8	50,41	1,18	40,4	39,8	13,8	1,6	9,17	3,70	5,46	46,15	103,5
9	44,47	1,22	38,6	35,1	33,7	5,0	6,57	4,05	2,52	36,85	137,5
10	37,10	0,62	56,3	40,5	19,5	2,7	6,60	3,18	3,42	93,35	160,6
11	65,53	0,88	28,0	28,3	96,5	2,8	6,95	4,23	2,73	75,80	174,4
12	87,03	0,73	48,3	23,2	13,9	8,8	6,17	3,41	2,76	117,76	134,9
13	51,96	1,42	55,6	103	199,6	3,7	6,40	3,62	2,78	49,99	161,2
14	41,71	1,08	38,9	29,1	18,5	4,2	6,87	3,90	2,97	94,16	168,1
15	44,67	1,17	46,3	25,8	105,0	2,4	7,39	3,41	3,98	140,0	189,3
16	82,89	1,72	40,9	32,2	27,9	4,0	6,18	3,42	2,75	113,35	304,3
17	65,27	0,79	136,9	37,7	41,8	2,9	6,51	2,66	3,85	89,86	142,7
18	59,53	0,96	43,2	27,8	65,9	8,9	6,16	3,18	2,98	100,0	182,1
19	56,04	1,07	51,3	24,6	15,5	3,0	6,50	3,55	2,95	47,20	191,9
20	66,17	0,77	47,0	35,7	40,1	4,1	6,40	2,89	3,51	174,38	140,8
21	45,04	0,79	56,0	39,5	23,8	5,8	6,22	3,14	3,07	57,31	181,5
22	71,59	0,40	96,5	26,6	18,9	8,5	5,98	3,44	2,54	225,88	165,7
23	49,17	1,12	44,7	27,6	34,2	1,9	6,35	3,18	3,17	121,25	155,4
24	35,22	1,12	42,5	21,9	62,5	4,9	5,63	3,17	2,46	87,00	140,2

Crea: creatinina; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase; FA: fosfatase alcalina; Prot: proteína total; Alb; albumina; Glo: globulina, Trig: triglicerídeos, Col: colesterol

**APÊNDICE F** - Cálcio, magnésio, cloretos, homocisteína, NEFA e  $\beta$ -hidroxibutirato dos cães antes e depois do tratamento.

Animal	Cálcio (mg/dl)		Magnésio (mg/dl)		Cloretos (mEq/L)		Homocisteína (mmol/L)		NEFA (mmol/L)		$\beta$ -hidrox. (mmol/L)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	13,27	11	2,52	2,24	130,63	109,36	18,91	14,5	0,15	0,032	0	0
2	10,68	11,4	2,2	2,31	102,88	103,42	18,81	18,13	0,038	0	0,03	0
3	11,6	10,28	2,6	2,38	116,68	111,85	18,38	15,25	0	0	0	0,01
4	10,31	10,64	1,76	2,13	103,62	107,66	7,37	7,58	0,22	0	0	0,01
5	14,18	10,85	3,52	2,31	140,3	104,39	13,54	20,44	0	0,116	0,05	0,07
6	10,2	9,93	2,13	2,07	107,15	107,82	13,45	8,48	0	0,026	0	0
7	10,82	9,99	2,11	2,07	113,9	97,98	15	9,93	0,087	0,01	0	0
8	13,49	9,51	2,84	2,11	130,21	100,89	13,26	9,73	0	0	0	0,04
9	10,23	9,46	2,11	1,91	106,03	98,29	17,47	11,06	0	0,01	0	0
10	10,84	10,42	1,91	2,61	109,38	108,28	20,61	11,13	0,044	0,221	0	0
11	10,88	11,01	2,15	2,31	103,91	107,92	13,47	18,38	0,78	0,562	0	0
12	12,18	9,96	1,85	1,7	108,74	103,79	17,19	12,18	0	0	0	0
13	10,52	11,14	1,95	2,19	109,12	103,96	20,21	11,83	0,424	0	0	0
14	13,59	11,5	2,33	2,14	110,11	105,53	34,56	20,69	0	0,282	0	0
15	13,17	14,07	2,35	2,47	104,45	111,14	20,78	18,69	0,247	0	0	0
16	13,08	11,62	2,13	2,14	117,59	102,89	23,01	18,52	0	0,163	0	0
17	11	10,95	2,13	2,1	101,02	103,68	12,42	14,26	0	0	0	0
18	12,4	11,29	2,32	2,25	98,76	108,49	23,31	11,38	0	0	0	0
19	11,74	10,73	1,99	2,16	101,39	98,77	16,28	10,63	0	0	0	0
20	12,22	11,41	1,84	2,38	99,73	101,35	13,77	14,33	0,896	0,292	0	0
21	10,91	12,43	1,99	2,39	101,86	107,96	11,47	10,96	0	0,117	0	0,01
22	13,73	11,77	2,56	2,43	112,94	111,63	23,04	22,64	0,033	0	0	0
23	19,67	11,98	4,46	2,45	144,51	111,11	23,46	22,37	0	0,037	0	0,03
24	12,09	11,19	2,24	2,42	105,6	101,36	21,81	16,2	0	0	0,01	0,01

NEFA: *non esterified fatty acids*;  $\beta$ -hidrox.:  $\beta$ -hidroxibutirato

**APÊNDICE G** - Glicose, insulina, frutossamina, HOMA-IR e HOMA%B dos cães antes e depois do tratamento.

Animal	Glicose mg/dL		Insulina ( $\mu$ U/mL)		Frutossamina $\mu$ mol/L		HOMA-IR		HOMA%B	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	97,7	77	1,928	1,928	165,8	192,3	0,47	0,36	20,62	52,82
2	100,5	99,3	2,96	5,14	212,7	207,6	0,73	1,24	29,30	52,44
3	92,7	74,8	14,6	2,74	205,6	180,6	3,30	0,50	183,64	89,83
4	99,7	66,8	1,554	1,292	207,6	182,1	0,38	0,21	15,69	152
5	120,7	70,4	3,26	1,676	277	221,9	0,96	0,28	20,83	90,59
6	82,4	80,9	1,358	1,345	196,4	193,8	0,27	0,26	26,36	28,61
7	100,2	68,0	1,92	2,022	224,9	198,4	0,47	0,33	19,10	168,5
8	118,8	81,5	1,535	2,02	226,5	199,9	0,44	0,40	10,13	41,22
9	104,5	88,6	1,402	1,299	229,5	223,4	0,36	0,28	12,52	18,96
10	127,3	94,8	5,99	1,4	236,7	218,3	1,86	0,32	34,23	16,37
11	110,0	76,7	7,01	3,05	199,4	195,4	1,88	0,57	54,98	85,91
12	105,5	82,2	20,5	1,893	243,8	191,8	5,28	0,38	178,26	37,11
13	121,4	91,5	2,66	1,845	161,7	178,5	0,79	0,41	16,78	24,11
14	80,4	80,2	7,19	2,019	232,6	210,7	1,41	0,39	156,30	44,37
15	78,2	80,5	1,772	1,658	193,8	208,1	0,34	0,32	44,3	36,04
16	92,5	73,5	3,49	1,852	297,9	230,5	0,79	0,33	44,17	68,59
17	97,5	84,0	4,93	2,91	171,9	148,4	1,17	0,59	53,01	51,96
18	104,0	81,3	1,567	1,518	273,4	245,3	0,39	0,30	14,12	31,29
19	77,9	90,5	1,647	1,594	228	212,7	0,31	0,35	42,23	21,68
20	84	83,3	1,644	1,805	221,4	218,3	0,34	0,36	29,35	33,42
21	96,5	88,3	1,309	1,24	187,2	196,9	0,31	0,26	14,54	18,37
22	98,1	63,5	3,26	1,63	223,9	222,4	0,78	0,25	34,49	-3260
23	148,5	65,4	27,1	7,5	240,7	206,1	9,82	1,19	116,30	1666,66
24	94,2	83,0	1,519	1,488	217,3	203	0,35	0,30	18,08	28,07

HOMA: *Homeostatic Model Assessment* HOMA-IR: avaliação homeostática da resistência à insulina;  
HOMA%B: avaliação homeostática da capacidade funcional das células  $\beta$ -pancreáticas

**APÊNDICE H** - Valores de referência para os parâmetros hematológicos e bioquímicos.

<b>Valores de referência para cães adultos - SCHALM's Veterinary Hematology (WEISS; JANE WARDROP, 2011)</b>			
Hemácias	5,5 - 8,5 $10^6/\mu\text{L}$	Linfócitos	1200 - 4800 $/\mu\text{L}$
Hemoglobina	12,0 - 18,0 g/dL	Monócitos	150 - 1350 $/\mu\text{L}$
Hematócrito	37 - 55 %	Eosinófilos	100 - 1250 $/\mu\text{L}$
Leucócitos totais	6000 - 17000 $/\mu\text{L}$	Basófilos	raros
Neutrófilos	3000 - 11000 $/\mu\text{L}$	Plaquetas	175000 - 500000

<b>Valores de referência para cães adultos - J. Clinical Biochemistry of Domestic Animals (KANEKO, 2014)</b>			
Ureia	20 - 56 mg/dL	Proteína total	5,4 - 7,1 g/dL
Creatinina	0,5 - 1,5 mg/dL	Albumina	2,3 - 3,3 g/dL
ALT	21 - 102 U/L	Globulina	3,1 - 3,8 g/dL
AST	21 - 102 U/L	Triglicerídeos	20 - 112 mg/dL
Fosfatase alcalina	20 - 156 U/L	Colesterol	135 - 270 mg/dL
GGT	1,2 - 8 U/L	Cálcio	9,0 - 11,3 mg/dl
Magnésio	1,8 - 2,4 mg/dl	Cloretos	105 - 115 mEq/L
$\beta$ -hidroxibutirato	0.030 $\pm$ 0.006 mmol/L	Glicose	65 - 118 mg/dL
		Frutosamina	170- 338 $\mu\text{mol/L}$

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase