

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**A INTERAÇÃO ENTRE NUTRIENTES DIETÉTICOS, MICROBIOTA INTESTINAL E
METABOLISMO, UM NOVO CAMINHO PARA ENTENDER A OBESIDADE**

Débora Alberici Eugênio

Porto Alegre

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**A INTERAÇÃO ENTRE NUTRIENTES DIETÉTICOS, MICROBIOTA INTESTINAL E
METABOLISMO, UM NOVO CAMINHO PARA ENTENDER A OBESIDADE**

Autora: Débora Alberici Eugênio
Monografia apresentada à Faculdade
de Veterinária como Requisito
parcial para obtenção da Graduação
em Medicina Veterinária

Orientador: Luciano Trevizan

Porto Alegre

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por em tantos momentos, ter me colocado em seus braços, e me carregado no colo, mesmo quando eu não estava mantendo minha fé. Vós Senhor, meu bom Deus, fez de mim sua morada, e em cada oração proporcionou-me a clareza na tempestade, e a luz na escuridão.

Agradeço a meu pai, João Airton Santos Eugênio, por me apoiar e me incentivar, tantas vezes, a seguir estudando. Sempre me mostrando, que podemos ser firmes e superar as dificuldades, mesmo nos momentos mais complicados da vida. Dedico a ti, pai, esta conquista, tens grande mérito.

Agradeço a minha mãe, Bernardete Alberici, por me ensinar a ser forte. Por me mostrar que existem outros caminhos, outras possibilidades, uma maneira diferente de pensar. Não deixaste acomodar-me por um só momento, sempre dizia o quanto eu podia mais, e deveria fazer mais. O fato de hoje, eu realizar este sonho de infância, tens a tua persistência comigo. Dedico a ti esta conquista.

Agradeço ao meu irmão, Diogo Alberici Eugênio, que esteve ao meu lado sempre, me escutando, me apoiando, me acalmando, me aconselhando. Este caminho foi mais feliz e mais frutificado por estares comigo. Nosso momento chegou, e podemos, sem dúvidas, sermos ainda melhores, e obtermos sucesso em nossas trajetórias. Essa conquista é nossa.

Agradeço a toda a minha família avós, tios, tias, primos, por estarem, mesmo de longe, torcendo por mim.

Agradeço com muito carinho a minha amiga, Lúnia Rossa, que fez dos meus longos anos de faculdade na FAVET mais aconchegantes e alegres. Ao encontra-la fazia ainda mais sentido os motivos pelos quais lutamos, vibramos, e o desejo imenso de honrar nossa profissão.

Agradeço ao meu orientador, Luciano Trevizan, que por esses anos me acolheu no LEZO, e me possibilitou ótimas experiências acadêmicas e profissionais.

Agradeço a minha psicóloga, Jussarina Narvaz, que sempre me expos sua visão clara da realidade, conduziu de forma coerente a desatadura dos meus nós, minhas dificuldades, e me auxiliou a enxergar melhor o meu sábio.

Agradeço aos meus cães, com os quais pude trocar muitos momentos de carinho e amor, e sentir-me fortalecida para seguir em frente.

Agradeço por fim, mas não menos importante, aos meus colegas de estágio e todos aqueles que me ofereceram a oportunidade da convivência, crescimento pessoal, acadêmico, e profissional.

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial de alta incidência em animais de companhia. Conhecer os fatores envolvidos na obesidade é determinante para estabelecer protocolos para a prevenção e tratamento. Entre os fatores envolvidos na obesidade estão o balanço nutricional positivo, a baixa atividade física, a manutenção dos animais em ambientes com temperatura controlada, transtornos endócrinos, além de alterações genéticas. Recentemente, estudos revelam que os nutrientes da dieta podem interferir na expressão gênica do animal, caracterizando a ciência denominada nutrigenômica. Há estudos que correlacionam os nutrientes da dieta com alterações na população microbiana intestinal e esta com a expressão gênica do indivíduo. Estudos em populações de micro-organismos intestinais revelam que os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* estão alterados nos pacientes obesos e que estas mesmas populações mudam suas proporções a medida que os animais emagrecem. O reconhecimento de que os nutrientes influenciam na população microbiana e na expressão dos genes e moléculas circulantes pode permitir à ciência desenvolver novas estratégias potencialmente úteis para a precaução e tratamento da obesidade em cães. A nutrigenômica propõe uma nova abordagem para a pesquisa da nutrição, combinada à aplicação de potenciais tecnologias da genômica funcional, biologia molecular, juntamente às técnicas epidemiológicas, bioquímica e nutrição tradicional. A nutrição orientada pelos conhecimentos de como os nutrientes afetam a microbiota e o metabolismo do animal terão grande impacto sob o conhecimento do controle do ganho de peso dos animais. De fato, isto permitirá a prevenção e adequada terapêutica da obesidade em diferentes espécies.

Palavras-chave: Nutrição, nutrigenômica, expressão gênica.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease of high incidence in companion animals. Knowing the factors involved in obesity is crucial for establishing prevention and treatment protocols. Among the factors involved in obesity are positive nutritional balance, low physical activity, the maintenance of the animals in controlled environments, endocrine disorders, as well as genetic alterations. Recently, studies have shown that dietary nutrients may interfere with the animal's gene expression, the so-called nutrigenomic science. Other studies correlate the nutrients of the diet with changes in the intestinal microbial population and this with the gene expression of the individual. The population of phyla Firmicutes and Bacteroidetes are altered in obese patients and those same populations change their proportions as the animal slim. The recognition that nutrients influence the microbial population and the expression of circulating genes and molecules may allow science to develop new strategies potentially useful for the precaution and treatment of obesity in dogs. Nutrigenomics proposes a new approach to nutrition research, combined with the application of potential technologies of functional genomics, molecular biology, along with epidemiological techniques, biochemistry and traditional nutrition. Knowledge-based nutrition of how nutrients affect the microbiota and the metabolism of the animal will have great impact under the knowledge of the control of animal weight gain. In fact, this will allow the prevention and proper therapeutics of obesity in different species.

Key words: Nutrition, nutrigenomics, gene expression.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	A OBESIDADE E SUAS CAUSAS.....	9
3	A NUTRIÇÃO E O GENOMA.....	13
4	A RELAÇÃO DA MICROBIOTA COM O ORGANISMO DO CÃO.....	16
5	ALIMENTOS FUNCIONAIS E TERAPÊUTICA DA OBESIDADE.....	18
6	DIABETES MELLITUS E A RELAÇÃO COM A OBESIDADE.....	20
7	INTERAÇÕES ENDÓCRINAS E IMUNOLÓGICAS DO TECIDO ADIPOSEO.....	22
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma patologia nutricional multifatorial, que ao longo dos anos tornou-se mais frequente em animais de companhia, cuja prevalência atinge proporções epidêmicas, 41% da população canina em alguns países (MCGREEVY *et al.*, 2005; BLAND *et al.*, 2010; TOWELL, 2014). No período de 2007 a 2011, em uma população geral da clínica veterinária dos EUA, observou-se aumento de peso e obesidade em cães e gatos em 37% e 90%, respectivamente (BANFIELD, 2012).

A obesidade é definida pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo (KOPELMAN, 2000; FEITOSA, 2015). Ele serve como um reservatório de ácidos graxos que são usados como fonte de energia durante o estado de jejum pós-prandial. Como usa pouca energia, pouco contribui para o gasto energético basal (LAFLAMME, 2012). Em cães, pode-se investigar a ocorrência da alteração quando o peso está pelo menos 15% acima do ideal, consequência do acúmulo excessivo de gordura corporal (BURKHOLDER & TOLL, 2000; TOLL, *et al.*, 2010; CARCIOFI *et al.*, 2014). Este distúrbio tem sido associado com diversas alterações metabólicas: maior incidência de doenças cardíacas, hipertensão (MONTROYA *et al.*, 2006; BRUNETTO *et al.*, 2014), diabetes, dislipidemias e osteoartrites (IMPELLIZERI *et al.*, 2000), afetando a qualidade de vida e reduzindo a longevidade dos animais (MARKWELL *et al.*, 1990; LAWLER *et al.*, 2005; ZORAN, 2010).

A incidência de obesidade em animais tende a aumentar, sendo considerada a doença nutricional mais comum na espécie canina (BLAND *et al.*, 2009). A raça, a idade, o sexo, a genética são fatores que predis põe o paciente ao sobrepeso (DIEZ & NGUYEN, 2006; GERMAN, 2006). A redução do metabolismo basal de cães idosos e de meia idade também pode aumentar a prevalência do ganho de peso exagerado (LAFLAMME, 2006; AMORIM, 2017).

A gonadectomia é outro importante fator de risco para a obesidade em cães, possivelmente pelo conseqüente sedentarismo e a redução da taxa metabólica basal que ocorre após a gonadectomia e o concomitante descontrole na ingestão de alimentos, sendo as fêmeas mais predispostas que os machos (DIEZ & NGUYEN, 2006; GERMAN, 2006; COURCIER *et al.*, 2010; KIL & SWANSON, 2010). O controle do peso depende de uma ação conjunta envolvendo hormônios e neurotransmissores, que também é influenciado por

muitos outros fatores, como: espécie, raças, idade, atividade física e manejo nutricional. Mas os hormônios sexuais têm um efeito sobre o peso corporal, desencadeando a saciedade do sistema nervoso central ou indiretamente alterando o metabolismo celular (SALMERI *et al.*, 1991a; SALMERI *et al.*, 1991b). Por isso a gonadectomia afeta diretamente o ganho de peso. O balanço energético positivo, frequentemente, causado pelo excesso de ingestão de alimento e reduzida atividade física, pode passar despercebido pelo tutor (SALVE, 2006; APTEKMANN *et al.*, 2014), permitindo a evolução da patologia.

Este artigo oferece uma revisão da literatura sobre os fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados a obesidade levando em consideração as interações entre os nutrientes da dieta, a microbiota e as alterações endócrinas envolvidas. Considerando também a nutrigenômica, interações endócrinas e imunológicas.

2 A OBESIDADE E SUAS CAUSAS

Os alimentos e seus nutrientes, assim como o manejo alimentar apresentam importante papel na causa, na prevenção e controle da obesidade. É conhecido que a principal causa da obesidade está sediada no aumento do consumo de energia via dieta (kcal/dia). A dieta oferecida pode ajudar a tratar e diminuir o risco de doenças como a obesidade, porém pode provocá-las com alimentos ou manejo inadequados (CHANDLER & TAKASHIMA, 2014). A atividade física restrita, ausência da busca por alimento e a permanência dos animais em ambientes climatizados reforçam a hipótese de que o gasto energético é extremamente reduzido.

Atualmente os animais de companhia recebem uma nova conotação social, através do antropomorfismo eles começaram a fazer parte da família, e não são mais apenas animais para a segurança ou entretenimento. Toda essa nova visão social não mudou somente o status dos pets, mas sim o ambiente onde descansam, as atividades que fazem, e principalmente a alimentação. Os restritos passeios, e o ambiente com temperatura controlada oferecem aos animais de companhia conforto, no entanto os poupam de um gasto energético equilibrado, e essencial para um bom funcionamento do organismo (WAKSHLAG & SHMALBERG, 2014). As dietas, densas em nutrientes e altamente palatáveis associadas a falta de controle ingestivo, que ocorre em grande parte dos animais, são fatores que corroboram à ingestão energética excessiva. No entanto, medidas profiláticas de balanceamento de ingestão de nutrientes raramente são feitas quando se reconhece que a necessidade do animal é reduzida. As dietas com menor densidade energética são utilizadas no tratamento e não frequentemente para a prevenção. Há estudos baseados nas informações nutricionais de determinados ingredientes que são mais recomendados para pacientes com sobrepeso ou obesos (FEITOSA *et al.*, 2015). O hábito dos tutores em administrar outros alimentos associados às dietas comerciais completas e balanceadas, também é fator preponderante na progressão da patologia, uma vez que os demais “petiscos” são apenas acrescentados a dieta e não calculados para sua inclusão energética adequada.

Fatores ambientais e de manejo também estão associados com o desenvolvimento da doença, como composição calórica dos alimentos, tipo e forma de alimentação, utilização de medicamentos indutores de polifagia, como glicocorticoides e antiepiléticos, e fatores

relacionados com os proprietários (LUND *et al.*, 2006; ZORAN, 2010). Muitos proprietários não reconhecem o sobrepeso e a obesidade em seus animais, ou não buscam tratamento, sendo importante o reconhecimento deste distúrbio nutricional por veterinários com o estabelecimento de uma dieta adequada para redução de peso. Em pesquisas realizadas com os tutores e seus animais de companhia, 27% dos tutores ao serem questionados sobre o escore corporal de seus cães disseram que eles estavam obesos, porém a avaliação dos animais sugeria que 52% dos animais estavam nesta condição. Portanto há uma discrepância em entre a perspectiva do tutor e do médico veterinário, na qual a obesidade é subestimada pelos tutores (APTEKMANN *et al.*, 2014).

As gonadectomias também fazem com que os animais reduzam o gasto energético, com a redução de hormônios circulantes diminuem de forma abrupta as atividades físicas. Estimativas em gatas castradas revelam que as necessidades nutricionais de manutenção são reduzidas cerca de 25% após a remoção dos ovários (MITSUHASHI *et al.*, 2011). Nos machos se espera mesmo efeito devido ao comportamento letárgico que apresentam pós gonadectomia. Em um estudo realizado na Inglaterra, durante seis meses, foram coletados dados de 8.000 cães, em 11 clínicas veterinárias e se evidenciou que as cadelas castradas tiveram duas vezes mais propensão ao ganho de peso, que as fêmeas inteiras, sem discrepância em relação à alimentação dos dois grupos de animais durante o decorrer do estudo (SALMERI *et al.* 1991). Há relatos de que fêmeas castradas apresentam maior ingestão de alimento, apetite indiscriminado e risco duas vezes maior de se tornarem obesas (O'FARRELL & PEACHEY, 1990). Em outro estudo envolvendo 1.842 cães com evolução pós cirúrgica de até onze anos, a proporção de cães obesos foi menos em cães castrados precocemente se comparado a cães castrados tardiamente (SPAIN; SCALETT; HOUP, 2004). Diversos outros estudos sugerem a gonadectomia como um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade. Em cães Beagles fêmeas após a gonadectomia aumentaram significativamente o consumo de alimento, com consequente ganho de peso (JEUSETTE *et al.*, 2005).

À medida que a medicina veterinária vai evoluindo nos diagnósticos e terapêuticas adequadas as patologias, os animais estão mais longevos. Os cães idosos apresentam uma redução do metabolismo basal o que pode acarretar no ganho de peso. Pesquisas recentes demonstram que a obesidade leva a uma redução na longevidade nos cães. Em dois estudos

prospectivos (KEALY *et al.*, 2002; LAWER *et al.*, 2005), foram avaliados os efeitos da restrição de 25% da dieta de cães Labradores e registrou uma maior longevidade (1,8 anos) e menores pesos corporais (KEALY *et al.*, 2002). Além disso, há uma inversão da massa magra que é substituída por massa gorda. Sendo assim, aconselha-se reduzir entre 10 a 15% o consumo de energia a partir dos sete anos, de acordo com a condição corporal do animal (DIEZ & NGUYEN, 2006; APTEKMANN, *et al.*, 2014).

Hoje também já se tem o conhecimento de que a obesidade tem relação com a genética do indivíduo, podendo ser alterada pelos nutrientes ingeridos. Os últimos anos foram marcados pelo reconhecimento de que o perfil genético faz com que os indivíduos respondam de forma diferente aos alimentos ou a nutrientes específicos e também pelo reconhecimento de que os nutrientes possuem a habilidade de modular inúmeras funções fisiológicas do organismo através de mecanismos moleculares (BEZERRA, 2009; TOWELL, 2014). O termo “genômica nutricional” refere-se a uma ramificação recente da genética que tem por objetivo melhorar a saúde através da personalização da dieta e manipulação das interações entre os genes e a dieta, o que pode colaborar muito na prevenção de patologias como a obesidade. Nutrigenômica e nutrigenética são considerados domínios científicos da genômica nutricional que utilizam abordagens distintas de estudo para elucidar a interação entre genes e dieta (BEZERRA, 2009; TOWELL, 2014). Nutrir adequadamente, em quantidade e qualidade de nutrientes, ainda tem sido uma meta da nutrição que passou a considerar o efeito nutricional sobre alterações orgânicas nos cães e nos gatos.

O sobrepeso e a obesidade estão correlacionados também a microbiota intestinal, a qual é adquirida no período pós-natal, e composta por grande diversidade de bactérias que desempenham diferentes funções no hospedeiro. Entre estas funções estão: a absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e modulação do sistema imune. O conteúdo bacteriano intestinal ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que é influenciado por fatores internos e principalmente externos que modulam sua composição e função. Estudos indicam que a microbiota intestinal difere em indivíduos magros e obesos e ainda naqueles que mantêm hábitos alimentares diferentes. Conhecimentos sobre a microbiota poderão reverter em diferentes estratégias para manipular as populações bacterianas e promover saúde em pacientes com pré-disposição à obesidade e outras patologias (CARICILLI *et al.*, 2011).

Outra descoberta das pesquisas recentes em obesidade é o fato de o tecido adiposo secretar diversas adipocinas que participam em processos de regulação do balanço energético e modulam a sensibilidade à insulina, caracterizando quadros de resistência insulínica. Estes quadros são marcados pela hiperglicemia persistente em detrimento a elevadas concentrações séricas de insulina, ou seja, apesar da produção de insulina elevada, o tecido não é capaz de responder a ela corretamente. Desta forma, um novo conceito sobre obesidade tem sido discutido, caracterizando essa enfermidade como um estado inflamatório crônico de baixa intensidade (PRADO *et al.*, 2009; SUGANAMI *et al.*, 2012; DE MARCHI *et al.*, 2016).

3 A NUTRIÇÃO E O GENOMA

A interação entre gene e nutriente descreve a modulação dos efeitos dos componentes dietéticos em um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético (ORDOVAS; MOOSER, 2004). A genômica nutricional utiliza dois termos: a nutrigenética e a nutrigenômica. A nutrigenética estuda o efeito da variação genética na interação entre dieta e patologias, como a obesidade, com o objetivo de gerar recomendações dietéticas, considerando riscos e benefícios de dietas específicas ou componentes dietéticos para o indivíduo, de acordo com suas características genéticas. Já a nutrigenômica estuda a influência dos nutrientes sobre a expressão dos genes. Ambas possuem um potencial facilitador na prevenção de doenças crônicas (obesidade, diabetes mellitus, cardiopatias): a nutrigenética via uma abordagem individualizada na conduta dietética e a nutrigenômica pela resposta da expressão dos genes em relação ao consumo de nutrientes (STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTINEZ, 2009).

A nutrigenômica agrega tecnologias da genômica funcional, biologia molecular, às técnicas epidemiológicas, bioquímicas, nutricionais e dessa maneira exerce potencialidades facilitadoras na prevenção de doenças crônicas (MÜLLER & KERSTEN, 2003). A diversidade no perfil genético entre indivíduos afeta a necessidade de nutrientes, o metabolismo e respostas a intervenções nutricionais e dietéticas. De fato, indivíduos respondem de forma diferente as intervenções devido a seus estilos de vida, manejo nutricional, ambiente, hábitos (MARTINEZ *et al.*, 2016).

O genoma canino e seu sequenciamento foi relatado pela primeira vez em 2004, e foi baseado no DNA de uma canina fêmea, adulta da raça Boxer (LINDBLAD-TOH *et al.*, 2005). Além de estudar doenças genéticas, os dados da sequência do genoma canino proporcionam a oportunidade de compreender o papel de genes específicos nas vias metabólicas ou na função do tecido, como esses genes respondem ou afetam diferentes estágios fisiológicos e condições fisiopatológicas (por exemplo, envelhecimento, obesidade) e sua interação com nutrientes (PONTIUS *et al.*, (2007). Com a disponibilidade da tecnologia genômica, os nutricionistas são capazes de obter uma compreensão mais holística e mecanicista dos organismos e uma avaliação de como genes e proteínas específicas podem afetar os processos fisiológicos (SWANSON & SCHOOK, 2006).

Embora os avanços na biologia molecular (por exemplo, seqüenciamento do genoma, microarrays, PCR quantitativo em tempo real - PCR) abriam novas fronteiras de pesquisa, a maioria das técnicas e a pesquisa neste campo foram aplicadas a modelos de seres humanos ou roedores. A tecnologia mais utilizada para avaliar o efeito dos nutrientes sobre a expressão dos genes é a de microarranjos (*microarrays*) de DNA, a qual possibilita a avaliação simultânea da expressão de milhares de genes expressos em diferentes tecidos de um determinado organismo, e em diferentes estágios de desenvolvimento ou condições ambientais (ROSA *et al.*, 2007). Devido seu caráter prospectivo, essa tecnologia em genômica funcional revela as funções e as interações dos genes dentro do contexto global do genoma de diversas espécies animais e vegetais.

Através da técnica de expressão de genes por microarranjos foi observada a expressão de genes de leucócitos de cães. O objetivo do estudo foi determinar os principais efeitos da ingestão de polifenóis no perfil de expressão do gene de leucócitos na resposta inflamatória dos animais (TORRES *et al.*, 2009). Os polifenóis que são potentes antioxidantes presentes em diversos alimentos de origem vegetal, como maçã, uva, cebola, repolho, brócolis, chicória, aipo, chá e vinho tinto. Quando absorvidos, são metabolizados no fígado e secretados na bile, urina e saliva (BORGES *et al.*, 1998). Após a realização da pesquisa conclui-se que houve alterações no perfil de leucócitos, na expressão gênica dos cães, pela ingestão de flavonóides derivados de extrato de chá verde, extrato de semente de uva, extrato de citrus (TORRES *et al.*, 2009).

Experimentos realizados com cães, ao se induzir a obesidade pela dieta, foi observado que houve uma modificação na expressão de vários genes implicados no metabolismo da glicose e lipídios em tecidos sensíveis à insulina. Em contraste, ao se realizar a perda de peso, os processos inflamatórios relacionados à massa gordurosa excessiva foram suprimidos. O uso de novas ferramentas de pesquisa e o desenvolvimento contínuo do campo da biologia genômica fornecerão os meios para maior elucidação do papel do tecido adiposo na obesidade, bem como para iluminar a interferência e a interação das vias metabólicas entre os tecidos sensíveis à insulina afetados pela obesidade e suas comorbidades (GRANT *et al.*, 2011; GODOY & SWANSON, 2013).

Em estudos recentes foram analisados os seqüenciamentos de genes de leptina e adiponectina canina, para a observação de sua relação com a obesidade, e concluíram que

são bons marcadores no tratamento da obesidade. No tecido adiposo, o aparecimento da obesidade mostrou alterar a expressão de milhares de genes envolvidos na transcrição, transporte, metabolismo, sinalização celular e ciclo e estresse oxidativo (ISHIOKA *et al.*, 2006; GODOY & SWANSON, 2013). No geral, os resultados de recentes projetos de genômica canina demonstraram que cães compartilham adipocinas e hormônios semelhantes a outras espécies e, em geral, são afetados de forma semelhante durante a obesidade. Eles também indicam que as modificações da transcrição de genes podem impedir sinais clínicos, o que pode se tornar uma ferramenta útil no gerenciamento e prevenção da obesidade (GODOY & SWANSON, 2013).

4 ALIMENTOS FUNCIONAIS E TERAPÊUTICA DA OBESIDADE

A patogênese da obesidade resulta da combinação de fatores genéticos e ambientais, tendo a dieta um importante papel na prevenção e no controle dessas patologias. Os métodos de tratamento para a obesidade em cães focam na restrição calórica, seja restringindo a ingestão de alimentos ou alimentando o animal com dietas hipocalóricas. Entretanto, esses métodos frequentemente não apresentam eficácia, sendo necessárias estratégias alternativas para promover a perda de peso. Desse modo, um melhor entendimento da interação entre consumo dietético e os possíveis genes candidatos a essas patologias, ou das condições ou fatores a elas associadas, poderá fornecer uma base para determinação do papel da dieta na prevalência dessas doenças crônicas (AFMAN *et al.*, 2006), além de fornecer subsídios para intervenções dietoterápicas específicas.

As tecnologias podem atuar diretamente com a nutrição. Atuais pontos de vista sobre tecnologias de nutrição englobam a nutrigenômica, transcriptômicas, epigenômicas, foodomics, metabolômica, metagenômica, desenvolvimento de alimentos funcionais e desafios relacionados com aspectos legais e éticos. A aplicação poderia ser na prática clínica e na população âmbito de aplicação, em termos de orientações e fatores epidemiológicos (MARTINEZ *et al.*, 2016).

Os alimentos funcionais são vistos como promotores de saúde e podem estar associados com a diminuição dos riscos de algumas patologias como obesidade. Os alimentos podem, por exemplo, reduzir o risco de doenças crônicas degenerativas, como câncer e diabetes. Formulados ou modificados pela adição de fitoquímicos, peptídeos ativos, oligossacarídeos, ácidos graxos poli-insaturados, agentes pré e probióticos e tornam-se alimentos funcionais. Assim, a nutrição de cães e gatos tem se norteado, à incorporação de substâncias funcionais aos alimentos destinados a cães.

A utilização de concentrações aumentadas de fibra em dietas para controle de peso em cães tem como principais fatores o controle da glicemia, lipidemia, redução na digestibilidade de lipídeos e carboidratos, controlar a saciedade (BURTON- FREEMAN, 2000). Fibras solúveis e insolúveis apresentam diferenciações determinantes para a sua utilização, sendo a solubilidade e fermentabilidade características muito importantes (BUTTERWICK & MARKWELL, 1996; DIEZ *et al.*, 1998; CARCIOFI, 2005).

Em humanos, publicações recentes evidenciam a relação entre a manipulação da microbiota intestinal com o uso de probióticos para a prevenção da obesidade (RIDAURA *et al.*, 2013). Micro-organismos do gênero *Lactobacillus* foram os mais efetivos na capacidade de reduzir o peso corporal, a circunferência da cintura e quadril, massa gorda, e gordura das vísceras abdominais (BRANCHER, 2014). Esta área, de interesse ascendente, pode contribuir na terapêutica da obesidade, com a inclusão de ingredientes que influenciam o metabolismo lipídico.

A L-carnitina, é um aminoácido obtido na dieta e sintetizado no fígado e no rim, é um co-fator do metabolismo dos ácidos graxos: facilita o transporte dos ácidos graxos de cadeia longa através da membrana da mitocôndria para a β -oxidação. No músculo é necessário para produzir energia a partir dos ácidos graxos. Em cães, a sua incorporação na dieta mostrou uma menor perda de massa magra durante um plano de redução de peso (BLANCHARD *et al.*, 2004).

A intervenção dietética utilizando FOS, extrato de chá verde ou dietas ricas em proteínas mostrou modificar a expressão de vários genes relacionados ao metabolismo de glicose e lipídios em adipócitos (por exemplo, UCP-2, carnitina palmitoiltransferase-1, PPAR γ , LPL, e GLUT4) e em tecidos do músculo esquelético (PPAR α e LPL). Portanto há possibilidade de acrescentá-los em uma dieta para pacientes com sobrepeso, visando auxílio na redução das patologias.

5 A RELAÇÃO DA MICROBIOTA COM O ORGANISMO DO CÃO

Há diferenças na composição microbiana no intestino dos animais as quais podem estar associadas ao fenótipo do hospedeiro, tais como obesidade. Ao nascimento, o tubo digestivo é estéril, sendo colonizado por bactérias presentes no ambiente, as quais são obtidas pelo contato materno, essas bactérias contribuem para pré-disposições fenotípicas.

Uma população complexa e densa de micro-organismos, incluindo bactérias, fungos, protozoários e vírus, habitam o trato gastrointestinal canino. Micro-organismos estão presentes em todo o trato gastrointestinal, mas estão em maiores concentrações no cólon (KERR; BELOSHAPKA; SWANSON, 2013). Embora os cães sejam bastante diferentes de muitas outras espécies, a medida que eles foram evoluído, alimentando-se de dietas ricas em gorduras e proteínas e baixas em carboidratos, a microbiota gastrointestinal seguiu desempenhando um papel fundamental no intestino e na saúde global desse hospedeiro. Houve uma seleção natural para dietas com alto teor de gordura e proteínas e baixas em carboidratos (HEWSON-HUGHES *et al.*, 2013). Estudos revelaram que o microbioma gastrointestinal canino é altamente diversificado, com várias centenas de filotipos representados (SWANSON *et al.*, 2011; BARRY *et al.*, 2012).

O intestino dos cães apresenta padrão de colonização microbiano semelhante ao de outros mamíferos (FAHEY; BARRY; SWANSON, 2008). Os filos predominantes na sua composição são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Actinobacteria*, e suas proporções variam entre os indivíduos hospedeiros (DENG & SWANSON, 2015). A variação dessa população microbiana do trato gastrintestinal de cães ocorre devido à alta complexidade de interações para manutenção de seu ecossistema. A microbiota intestinal desempenha um papel importante no processo de digestão e metabolismo do hospedeiro e representa mecanismo de defesa natural contra os patógenos invasores, ao realizar competição por nutrientes, controle das concentrações de oxigênio, pH e produção de substâncias antimicrobianas (KIL *et al.*, 2011).

Em humanos, alterações no microbioma do trato gastrintestinal foram associados com câncer de cólon (FLINT *et al.*, 2007), doenças inflamatórias intestinais (FRISWELL *et al.*, 2010) e doenças metabólicas complexas, como a obesidade (LEY *et al.*, 2006; TURNBAUGH *et al.*, 2008), e diabetes (WEN *et al.*, 2008). Alterações semelhantes foram

observados em cães com diarreia crônica (BELL *et al.*, 2008; JIA *et al.*, 2010). Relatos apontam que além da funcionalidade do trato gastrointestinal há diferenças na composição microbiana que podem afetar alguns fenótipos metabólicos do hospedeiro, tais como obesidade (TURNBAUGH *et al.*, 2006). O processo de colonização ocorre com mudanças sucessivas na composição das populações, de acordo com a idade, estado de saúde, dieta e ambiente (FAHEY J.; BARRY; SWANSON, 2008).

Uma microbiota intestinal equilibrada é importante para a saúde do hospedeiro por causa do seu papel em inúmeras atividades nutricionais, de desenvolvimento, processos imunológicos e fisiológicos (HOOPER *et al.*, 2001). Na verdade, muitos enteropatógenos (por exemplo, *Escherichia coli*, *Salmonella*) são presentes em animais doentes e saudáveis (QUEEN *et al.*, 2012), por esse motivo há necessidade de se manter equilibrado o ecossistema microbiano. As interações entre as bactérias e as células epiteliais gastrointestinais também influenciam a resposta imune inata, como na secreção de muco e peptídeos antimicrobianos (BUDDINGTON & SANGILD, 2011). Diferenças individuais, ligadas à genética, imunidade e fisiologia podem também levar a diferenças entre indivíduos na composição da microbiota intestinal.

A composição da microbiota pode ser influenciada, até certo ponto, por fatores exógenos, como a dieta (SIMPSON *et al.*, 2002; BARRY *et al.*, 2010). A microbiota possui determinada resistência às influências ambientais, tornando a sua origem quando cessam as influências exteriores. A microbiota intestinal pode sofrer alterações mais profundas com a administração de antibióticos, assim alguns grupos de bactérias permanecem reduzidos por várias semanas ou até meses (SUCHODOLSKI *et al.*, 2009).

Em estudos realizados com cães Beagles para se analisar se havia diferença na composição da microbiota intestinal, conclui-se que cães obesos apresentam uma composição diferentes da microbiota dos cães magros. Nos cães magros há uma abundância em Bacteroidetes, comparada a dos obesos. Já a população de Firmicutes permanece igual tanto nos cães magros, quanto nos obesos (FISCHER, 2015).

6 DIABETES MELLITUS E A RELAÇÃO COM A OBESIDADE

A obesidade é uma patologia extremamente relacionada as alterações endócrinas, porém poucos tutores buscam um acompanhamento correto para o tratamento (PÖPPL, 2016). Em estudos realizados no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS de 1400 pacientes atendidos no Serviço de Endocrinologia entre 2004 e 2014, 8% dos cães e 6% dos gatos foram levados à consulta por proprietários em decorrência do sobrepeso (PÖPPL *et al.*, 2016).

A principal patologia endócrina em cães relacionada com a obesidade é a diabetes mellitus, enfermidade cuja incidência vem tomando proporções elevadas entre os animais de companhia nas últimas décadas. A diabetes mellitus alcança uma dimensão percentual de 25% dos casos nos hospitais veterinários (PÖLLP & GONZÁLEZ, 2005). O aumento na incidência desta patologia endócrina além de estar relacionada com a obesidade, tem influências na metabolizabilidade dos nutrientes pelos animais de companhia.

O sistema nervoso autônomo tem controle direto sobre o tecido adiposo através de seus componentes simpático e parassimpático. A inervação simpática relaciona-se principalmente com as ações catabólicas, tais como a lipólise mediada pelos receptores β -adrenérgicos e dependente da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (PÉNICAUD *et al.*, 2000). Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático está envolvido na execução de efeitos anabólicos sobre os depósitos adiposos, como a captação de glicose e de ácidos graxos, estimulados pela insulina (KREIER, 2002). A obesidade determina profundas mudanças na disponibilidade de glicose e secreção de insulina (HOENIG, 2002). Um animal obeso necessitará de maior aporte de insulina para se manter, o que, a médio e longo prazo, leva à exaustão das células β -pancreáticas.

Além disso, a obesidade foi associada em cães (VARGAS *et al.*, 2004) com à diminuição da expressão na membrana plasmática da proteína transportadora, GLUT4. As GLUT4 estão presentes nos tecidos, adipócitos brancos e marrons, musculatura esquelética e cardíaca e realizam o transporte de glicose, principalmente em momentos de diminuição dos níveis de insulina (TSAKIRIDIS *et al.*, 1995). Assim, parece considerável que o reconhecimento precoce da doença possa ajudar a impedir tal exaustão pancreática

(MAZZAFERRO *et al.*, 2003), já que a resistência à insulina foi demonstrada em animais diabéticos, comparados aos normais (FELDHAHN *et al.*, 1999).

7 INTERAÇÕES ENDÓCRINAS E IMUNOLÓGICAS DO TECIDO ADIPOSEO

A obesidade além de estar relacionada com a genética e microbiota intestinal, também pode estar associada a distúrbios endócrinos, como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo, que corresponde a 5% da população obesa em cães e gatos (BORGES & NUNES, 1998; MORGANTE, 1999). Estudos realizados com 31 cães naturalmente obesos mostraram que apenas 6 deles não apresentavam distúrbio hormonal, e 18 apresentaram distúrbio na tireoide (MARTIN *et al.*, 2006), o que comprova que a obesidade é uma doença muito mais ampla em sua patogenia do que se pensava.

A extensa camada de tecido adiposo que compõe os animais obesos é formada por células de gordura. Hoje se sabe que o tecido adiposo é um ativo produtor de hormônios, e por esse motivo é classificado como um órgão endócrino. O tecido adiposo é secretor de citocinas e outras substâncias de sinalização celular, chamadas de adipocinas (TRAYHURN & WOOD, 2005). O termo “adipocinas” foi universalmente adotado para descrever uma ou mais proteínas que são sintetizadas e secretadas pelos adipócitos (FAZENDA, 2009). Algumas delas, inclusive, participam de processos de regulação do balanço energético. Há implicação de diversas adipocinas na modulação de alterações neurohormonais (FAZENDA, 2009). As adipocinas podem ser mediadores inflamatórios, as quais contribuem para o processo de inflamação crônica da obesidade. O tecido adiposo não é formado apenas por adipócitos, mas também macrófagos cujo número está relacionado à adiposidade e tamanho do adipócito (FANTUZZI *et al.*, 2005), estando elevados os níveis de interleucina-6, TNF- α e leptina, mediadores inflamatórios associados à obesidade (MILLER *et al.*, 1998; BLANCHARD *et al.*, 2004).

A leptina por ser um hormônio produzido pelos adipócitos pode atuar localmente e sistemicamente, com efeito endócrino importante influenciando uma variedade de sistemas biológicos. Ela atua em receptores localizados no hipotálamo, monócitos, células “natural killer”, linfócitos, células β -pancreáticas, enterócitos e células endoteliais (SUGANAMI *et al.*, 2012). Com estas interações a leptina acaba agindo no metabolismo de insulina e glicose, lipólise, sistema nervoso simpático, dentre outras funções, mas principalmente promovendo sinalização entre tecido adiposo e sistema nervoso central. Neste eixo, a leptina gera a sensação de saciedade e manutenção do balanço energético, através da regulação da

ingestão alimentar e do gasto energético. Quando os níveis de leptina se elevam na circulação, ocorre sinalização no hipotálamo para cessar a ingestão de alimentos e estimular o gasto energético, e inibição periférica de síntese e secreção de insulina, através do eixo adipo-insular, em que insulina e leptina se contra regulam. (COSTA & DUARTE, 2006; KIL & SWANSON, 2010; SUGANAMI *et al.*, 2012). Em cães, foi observado que os níveis circulantes de leptina aumentam até atingirem um pico entre 5 à 8h após a ingestão de alimentos, sofrendo, em seguida, uma diminuição lenta e gradativa até os níveis basais, em torno de 19h à 23h. Já em condições de jejum, observou-se a redução gradual dos níveis circulantes para valores abaixo dos de referência, retornando aos níveis basais em até 12h após a realimentação dos cães (MAZAKI-TOVI *et al.*, 2010). A leptina está presente no plasma na forma livre ou conjugada a proteínas transportadoras e tem sido sugerido que o aumento na sua resistência seja devido a desequilíbrios nessas duas formas de transporte, já que em indivíduos magros a maior parte de leptina se encontra conjugada enquanto que nos obesos há um aumento considerável da forma livre (KIL & SWANSON, 2010).

A obesidade também pode ser definida como um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, visto que alguns mediadores da inflamação, em especial o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 6 e 8 (IL-6, IL-8) têm concentrações aumentadas em pacientes obesos, e diminuem com a perda de peso (GERMAN, 2006; GERMAN *et al.*, 2010; ZORAN, 2010; JERICÓ, 2011). O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido muscular, adiposo e linfóide, mas principalmente por macrófagos durante processos infecciosos ou cancerígenos que contribuam para o desenvolvimento de caquexia (KIL & SWANSON, 2010). Esta citocina é considerada o principal mediador químico da resposta inflamatória aguda e a única citocina capaz de induzir isoladamente a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Além disso, este fator inibe a diferenciação dos adipócitos, e reduzir sua capacidade de armazenar lipídios, condição esta que pode acentuar a hiperlipidemia e a lipotoxicidade nos demais órgãos em indivíduos obesos (RADIN *et al.*, 2009). Apenas uma parte do TNF- α derivado do tecido adiposo se origina do próprio adipócito, pois uma porção importante pode ser secretada pelos macrófagos infiltrados no tecido adiposo (GAYET *et al.*, 2004; PRADO, 2009). Semelhantemente ao TNF- α , a IL-6 também é uma citocina produzida pelo tecido adiposo, com função pró-inflamatória e endócrina, influenciando no metabolismo de

lipídeos, através da inibição da lipase lipoproteica e da indução de lipólise (JERICÓ, 2011). A IL-6 também é produzida em menor quantidade pelo hipotálamo que pode interferir na regulação do apetite e no gasto energético (COSTA & DUARTE, 2006). Em cães obesos, além do aumento do tecido adiposo e maior infiltração e acúmulo de macrófagos nos adipócitos (KIL & SWANSON, 2010), ocorre também a consequente elevação das concentrações de TNF- α e IL-6, desencadeando complicações da síndrome metabólica como dislipidemias e principalmente resistência insulínica, interferindo na sua sinalização pela diminuição da expressão e translocação de GLUT-4 (transportador de glicose) e receptores de insulina na superfície celular (COSTA e DUARTE, 2006; PRADO *et al.*, 2009; ZORAN, 2010).

A inflamação em animais com score 8-9 estende-se também para demais órgãos, como fígado (SHOELSON *et al.*, 2006). O fígado é fundamental para a manutenção da euglicemia de todo o corpo e em animais obesos há um desequilíbrio de suas funções. O fator de crescimento de insulina-1 é um hormônio sintetizado no fígado, que possui uma estrutura molecular similar à insulina e tem sido sugerido como um biomarcador da obesidade. Tem efeitos anabolizantes em vários tecidos do corpo. Em cães obesos, mas não em gatos, o aumento das concentrações séricas de IGF-1 foi relatado, enquanto as concentrações séricas de IGF-1 diminuíram após a perda de peso (BLANCHARD *et al.*, 2004; TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012). Devido a todas essas consequências relacionadas à obesidade é que vem se caracterizando essa enfermidade como um estado inflamatório crônico de baixa intensidade (SUGANAMI *et al.*, 2012 DE MARCHI *et al.*, 2016).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Teoricamente, no cão em estado selvagem, a tendência genética para a obesidade tinha originalmente um valor de sobrevivência, pois os animais que eficientemente armazenavam o excesso de energia como gordura toleravam melhor longos períodos de privação alimentar (CASE *et al.*, 2000). No entanto, hoje com todo o conhecimento que se tem em relação ao processo inflamatório dessa patologia entende-se a necessidade de prevenção.

As vias de investigação sobre as causas da obesidade e as possibilidades atuais de tratamento revisadas nos parágrafos anteriores têm como objetivo ampliar as metodologias aplicadas até o momento. Com a expansão de avaliações mais fiéis, e recursos apurados na área de nutrição, microbiologia, genômica, ampliam-se ainda mais as formas de prevenção de patologias como a obesidade.

A obesidade induz consequências negativas a saúde e, estando como alteração nutricional mais abundante, esta condição patológica requer um cuidado ainda maior. Portanto, métodos de prevenção, controle e tratamento devem ser expandidos, e utilizados para em benefício a saúde animal.

A abertura da discussão em torno das interações entre nutrientes ingeridos, microbiota intestinal e metabolismo do animal abre uma nova porta para o aprendizado destas interações que podem ser decisivas para a causa e tratamento de várias patologias, inclusive a obesidade. Ainda há um longo caminho, com muitas pesquisas, para se ampliar os conhecimentos em relação à obesidade.

REFERÊNCIAS

AFMAN, L.; MÜLLER M. Nutrigenomics: From Molecular Nutrition to Prevention of Disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 106, n. 4, p. 569-576, 2006.

AMORIM, R. M.; Svicero D. J.; Heckler M. C. T. Prevalence of behavioral changes in senile dogs. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.47, n.2, 2017.

APPLETON, D. J. *et al.* Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at great risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 4, p. 211-228, 2001.

APTEKMANN, K. P. *et al.* Nutritional and environment aspects of canine obesity. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 44, n.11, p. 2039-2044, 2014.

BANFIELD PET HOSPITAL (2012) STATE OF PET HEALTH REPORT. https://www.banfield.com/Banfield/media/PDF/Downloads/soph/Banfield-State-of-Pet-Health-Report_2012.pdf, Accessed 28th, 2016.

BARRY, K. A. *et al.* Dietary cellulose, fructooligosaccharides, and pectin modify fecal protein catabolites and microbial populations in adult cats. **Journal of Animal Science**, v. 88, p. 2978–2987, 2010.

BARRY, K. A., *et al.* Effects of dietary fiber on the feline gastrointestinal metagenome. **J. Proteome Res.**, v. 11, p. 5924–5933, 2012.

BEZERRA, F. F. Entrevista. Nutrição e Genética. **Ceres: Nutrição e Saúde**, v. 4, n.3, p. 145-149, 2009.

BLANCHARD, G. *et al.* Rapid weight loss with a high-protein low-energy diet allows the recovery of ideal body composition and insulin sensitivity in obese dogs. **Journal of Nutrition**, v. 134, p. 2148-2150, 2004.

BLAND, I. M. *et al.* Dog obesity: owner attitudes and behaviour. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 92, p. 333-340, 2009.

BLAND, I. M. *et al.* Dog obesity: veterinary practices and owners opinions on cause and management. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 94, p. 310-315, 2010.

BORGES, F. M. de O.; NUNES, I. J. Nutrição e manejo alimentar de cães na saúde e na doença. **Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG**, v. 23, p. 5-103, 1998.

BRANCHER, J. S. Uso e probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática. 2014. 66 f. **Trabalho de conclusão de Graduação (Nutrição)** - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2014.

BRUNETTO, M. A. *et al.* Avaliação da pressão arterial sistêmica em cães obesos: comparação entre os métodos oscilométrico e doppler ultrassônico. **Pesq. Vet. Bras**, v. 34 (Supl.1), p. 87-91, 2014.

BUDDINGTON, R. K.; SANGILD, P. T. Companion Animals Symposium: Development of the mammalian gastrointestinal tract, the resident microbiota, and the role of diet in early life. **Journal of Animal Science**, v. 89, p. 1506-1519, 2011.

BURKHOLDER, W. J.; TOLL, P. W. Obesity. In: Hand, M. S. *et al.* **Small animal of clinical nutrition**, 4. ed, p. 401-430, 2000.

BURTON- FREEMAN, B. Dietary Fiber and Energy Regulation. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 272- 275, 2000.

BUTTERWICK, R. F.; MARKWELL, P. J. Changes in body composition of cats during weight reduction by controlled dietary energy restriction. **Veterinary Record**, v. 138, p. 354-357, 1996.

CARCIOFI, A. C. Emprego de fibras em alimentos para cães e gatos. Simpósio sobre nutrição de animais de companhia, 5. In: COLÉGIO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO ANIMAL. **Anais**, p. 95-108, 2005.

CARCIOFI, A. C. *et al.* Aspectos nutricionais e ambientais da obesidade canina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.44, n.11, p.2039-2044, 2014.

CARICILLI A. M. *et al.* Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. **PLoS Biol**, v. 9, n.12, 2011.

CASE, L. P. *et al.* **Canine and Feline Nutrition: A resource for companion animal professionals**. Mosby, Inc. ed. 2., 2000.

CHANDLER, M. L.; TAKASHIMA, G. Nutritional concepts for the veterinary practitioner. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 44, n. 4, p. 645- 666, 2014.

COURCIER, E. A. *et al.* An epidemiological study of environmental factors associated with canine obesity. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 362-367, 2010.

DE MARCHI, P. N. *et al.* Síndrome metabólica: relação entre obesidade, resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica nos pequenos animais. **Veterinária e zootecnia**, v. 23, n. 2, p. 184-191, 2016.

DIEZ, M. *et al.* The influence of sugar-beet fiber, guar gum and insulin on nutrient digestibility, water consumption and plasma metabolites in healthy Beagle dogs. **Research in Veterinary Journal**, v. 64, p. 91-96, 1998.

DIEZ, M.; NGUYEN, P. Obesity: epidemiology, pathophysiology and management of the obese dog. In: Picot, P.; Biourge, V.; Elliott, D.; **Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition**, p. 2-57, 2006.

FAHEY JUNIOR, G. C.; BARRY, K. A.; SWANSON, K. S. Age-related changes in nutrient utilization by companion animals. **The Annual Review of Nutrition**, v. 28, p. 425-445, 2008.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FAZENDA, M. I. N. Estudo da relação entre a obesidade e a hipertensão em cães. 2009. 95 f. **Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)**- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade técnica de Lisboa, Portugal, 2009.

FEITOSA, M. L. *et al.* Fontes amiláceas como estratégia alimentar de controle da obesidade em cães. **Ciência Rural**, v. 45, n. 3, p. 546-551, 2015.

FELDHAHN, J. R. *et al.* Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 2, p. 107-115, 1999.

FISCHER, M. M. Influência da obesidade, restrição energética e castração na microbiota intestinal de cães e gatos. 2015. 83 f. **Tese (Doutorado em Zootecnia)** - Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

FISCHER, M. M. *et al.* Effects of obesity, energy restriction and neutering on the faecal microbiota of cats. **British Journal of Nutrition**, v. 118, p. 513- 524, 2017.

FLINT, H. J. *et al.* Interactions and competition within microbial community of the human colon: Links between diet and health. *Environ. Microbiol.* v. 9, p. 1101–1111, 2007.

FRISWELL, M. *et al.* The role of bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Gut Liver**, v. 4, p. 295–306, 2010.

GERMAN, A. J. The growing problem of obesity in dogs and cats. **Journal Nutrition**, v. 136, p. 1940-1946, 2006.

GODOY, M. R. C.; SWANSON, K. S. Nutrigenomics: Using gene expression and molecular biology data to understand pet obesity. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 6, p. 2949-2964, 2013.

GRANT, R. W. *et al.* Adipose tissue transcriptome changes during obesity development in female dogs. **Physiol. Genomics**, v. 43, p. 295-307, 2011.

GUIMARÃES, A. L. N.; TUDURY, E. A. Etiologias, Consequências e Tratamentos de Obesidades em Cães e Gatos, **Veterinária Notícias**, v. 12, n. 1, p. 29-41, 2012.

HEWSON-HUGHES, A. K. *et al.* Geometric analysis of macronutrient selection in breeds of the domestic dog, *Canis lupus familiaris*. **Behav. Ecol**, v. 24, p. 293–304, 2013.

HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dog and cats. **Mol Cell Endocrinol**, v. 197, p. 221-229, 2002.

HOOVER, L. V. *et al.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. **Science**, v. 291, p. 881-884, 2001.

IMPELLIZERI, J. A.; TETRICK, M. A.; MUIR, P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 7, p. 1089-1091, 2000.

ISHIOKA, K., A. *et al.* Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. **Res. Vet. Sci.**, v. 80, p. 127-132, 2006.

JERICÓ, M. M. Obesidade e hiperlipidemias. **Vets Today**, n.5, 2011.

JEUSETTE, I. C. *et al.* Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 81-86, 2005.

KERR, K. R.; BELOSHAPKA, A. N.; SWANSON, K. S. 2011 AND 2012 EARLY CAREERS ACHIEVEMENT AWARDS: Use of genomic biology to study companion animal intestinal microbiota. **Journal Animal Science**, v. 91, n. 6, p. 2504-2511, 2013.

KIL, D. Y.; SWANSON, K. S. Endocrinology of obesity. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 40, p. 205-219, 2010.

KIL, D. L.; SWANSON, K. S. Companion Animals Symposium: Role of microbes in canine and feline health. **Journal of Animal Science**, v. 89, p. 1498-1505, 2011.

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

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, p. 635-643, 2000.

LAFLAMME, D. P. Understanding and managing obesity in dogs and cats. **Veterinary Clinics of the North America**, v. 36, p. 1283-1295, 2006.

LAFLAMME, D. P. Companion Animals Symposium: Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat? **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 5, p. 1653-1662, 2012.

LAWLER, D. F. *et al.* Influence of lifetime food restriction on causes, time, and predictors of death in dogs. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, v. 226, p. 225-231, 2005.

LEY, R. E. *et al.* Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, p. 1022–1023, 2006.

LINDBLAD-TOH, K. *et al.* Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. **Nature**, v. 438, p. 803-819, 2005

LUND, Elizabeth M. *et al.* Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **International journal of applied research in veterinary medicine**, v. 4, n. 2, p. 177, 2006.

MARKWELL, P. J. *et al.* Obesity in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 31, p. 533-537, 1990.

MARTIN, L. J. M. *et al.* Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 90, n. 9, p. 355-360, 2006.

MARTINEZ, J. A. *et al.* Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/ Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 1 – Fields of Precision Nutrition. **Journal of nutrigenetics and nutrigenomics**, v. 9, p. 12-27, 2016.

MAZZAFERRO, E. M. *et al.* Treatment of feline diabetes mellitus using an α - glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 3, p. 183-189, 2003.

MCGREEVY, P. D. *et al.* Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. **Veterinary Record**, v. 156, p. 695-702, 2005.

MILLER, C. Tumor necrosis factor- α levels in adipose tissue of lean and obese cats. **The Journal of Nutrition**, v. 128, n. 12, p. 2751-2752, 1998.

MITSUHASHI, Y. *et al.* Maintenance energy requirement determination of cats after spaying. **British Journal of Nutrition**, v. 106, p. 135-138, 2011.

MONTOYA, J. A. *et al.* Hypertension: a risk factor associated with weight status in dogs. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7, p. 2011-2013, 2006.

MORGANTE, M. Obesità negli animali da compagnia: problema emergente. *Praxis Veterinaria*, v. 20, n. 2, p.18-22, 1999.

MÜLLER, M.; KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, p. 315-322, 2003.

ORDOVAS J. M.; MOOSER V. Nutrigenomics and nutrigenetics. **Curr Opin Lipidol**, v. 15, n. 2, p. 101-8, 2004.

O'FARRELL, V.; PEACHEY, E. Behavioural effect of ovariohysterectomy on bitches. **Journal Small Animal Practic**, v. 31, p. 595-598, 1990.

PRADO, W. L. *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista brasileira de medicina do esporte**, 2009.

PONTIUS, J. U. *et al.* Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. **Genome Res**, v. 17, p. 1675-1689, 2007.

PÖPPL, A. G.; VEIGA A. P. M., González F. H. D. Patologia clínica em cães com diabetes mellitus: valores de referência para triglicérides e frutossamina. **Revista Universidade Rural Série Ciências da Vida**, v. 25, p. 145-146, 2005.

QUEEN, E. V. *et al.* Prevalence of selected bacterial and parasitic agents in feces from diarrheic and healthy control cats from northern California. **J. Vet. Int. Med.**, v. 26, p. 54-60, 2012.

RADIN, M. J.; SHARKEY, L.C.; HOLYCROSS, B. J. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. **Veterinary clinical pathology**, v. 38, p. 136-156, 2009.

RIDAURA, V. K. *et al.* Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. **Science**, v. 341, n. 6150, p. 1241214-1-1241214-10, 2013.

ROCHA, M. A. *et al.* Biotecnologia na nutrição de cães e gatos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 37 *suplemento especial*, p. 42-48, 2008.

ROSA, G. J. D. M.; ROCHA, L. B. D.; FURLAN, L. R. Estudos de expressão gênica utilizando-se *microarrays*: delineamento, análise, e aplicações na pesquisa zootécnica. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36 *suplemento especial*, p.185-209, 2007.

SALMERI, K. R. *et al.* Gonadectomy in immature dogs: effects on skeletal, physical, and development. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 198, n. 7, p. 1193-1203, 1991.

SALMERI K.R.; OLSON P.N.; BLOOMBERG M.S. Elective gonadectomy in dogs: a review. **Journal of the America Veterinary Medical Association**, v. 7, p. 1183-1192, 1991a

SALMERI K.R., *et al.* Gonadectomy in immature dogs: effects on skeletal, physical and development. **Journal of the America Veterinary Medical Association**, v. 7, p. 1193-1203, 1991b.

SALVE, M. G. C. Obesidade e peso corporal: riscos e consequências. **Movimento & Percepção**, v. 6, n. 8, p. 29-48, 2006. Disponível em: <<http://portalsaudebrasil.com/artigospsb/obes204.pdf>>. Acesso em: 27 de outubro 2017.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793-1801, 2006.

SIMPSON, J. M. *et al.* Characterization of fecal bacterial populations in canines: effects of age, breed, and dietary fiber. **Microbial Ecology**, v. 44, p. 186-197, 2002.

SPAIN, V. S. C.; SCARLETT, J. M.; HOUP, K. A. Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 3, p. 372-379, 2004.

STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J.; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

SUCHODOLSKI, J. S. *et al.* The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16s rRNA gene sequencing. **BMC Microbiology**, v. 9, p. 210, 2009.

SUGANAMI, T.; TANAKA, M.; OGAWA, Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. **Endocrine journal**, v. 59, n. 10, p. 849-857, 2012.

SWANSON, K.S.; L. B. SCHOOK. Canine nutritional model: influence of age, diet, and genetics on health and well-being. **Current Nutrition & Food Science**, v. 2, p. 115-126, 2006.

SWANSON, K. S. *et al.* Phylogenetic and- centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. **The ISME Journal**, v. 5, n. 4, p. 639-649, 2011.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature reviews immunology**, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006.

TOWELL. Simple Nutritional Solutions for Complicated Cases, 2014. Disponível em: <https://www.ncasam.org/media/upload/educator/onalSolutionsforComplicatedCasesProceedingsFinal10162014.pdf>. Acesso em: 02 de janeiro 2018.

TORRE, C. *et al.* Plant Polyphenol Intake Alters Gene Expression in Canine Leukocytes. **Journal Nutrigenetics and Nutrigenomics**, v. 2, p.43-52, 2009.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Signalling role of adipose tissue: Adipokines and inflammation in obesity. **Biochemical Society Transactions**, v. 33, n. 5, p. 1078-1081, 2005.

TSAKIRIDIS, T. *et al.* Multiple roles of phosphatidylinositol 3-kinase in regulation of glucose transport, amino acid transport, and glucose transporters in L6 skeletal muscle cells. **Endocrinology**, v. 136, p. 4325-4322, 1995.

TURNBAUGH, P. J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, p. 1027-1031, 2006.

TURNBAUGH, P. J. *et al.* Diet-induced obesity is linked to marked by reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. **Cell Host Microbe**, v. 3, p. 213-223, 2008.

VARGAS A. M., *et al.* Abnormal subcellular distribution of GLUT4 protein in obese and insulin-treated diabetic female dogs. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, p. 1095-1101, 2004.

WAKSHLAG, Joseph J. *et al.* The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. **British journal of nutrition**, v. 106, n. S1, p. S11- S14, 2011.

ZORAN, D. L. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. **Veterinary clinics of North America: small animal practice**, v. 40, n. 2, p. 221-239, 2010.