

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA
VETERINÁRIA

MARIA LUIZA QUERINO ANDRAUS

FARMACOTERAPIA DAS HIPERLIPIDEMIAS: CONCEITOS E
ATUALIDADES

UBERLÂNDIA

2024

MARIA LUIZA QUERINO ANDRAUS

**FARMACOTERAPIA DAS HIPERLIPIDEMIAS: CONCEITOS E
ATUALIDADES**

Trabalho de Conclusão da Residência em
Clínica Médica de Animais de Companhia da
Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Profa. Dra. Sofia Borin
Crivellenti

UBERLÂNDIA

2024

RESUMO

A elevação dos níveis de lipídios no sangue, conhecida como hiperlipidemia, é uma condição prevalente em cães e tem se destacado como uma preocupação clínica que demanda intervenção adequada. Esta condição pode manifestar-se de forma primária ou secundária a outras enfermidades. Em cães, a hiperlipidemia secundária é mais frequente e muitas vezes associada a distúrbios endócrinos. Por outro lado, embora menos comum na maioria dos cães, a hiperlipidemia primária é notavelmente prevalente em certas raças, como os Schnnauzer Miniatura. As complicações decorrentes da hiperlipidemia em cães abrangem uma gama de problemas, incluindo pancreatite, distúrbios hepáticos, mucocèle, aterosclerose, problemas oculares e episódios convulsivos. Assim, diante disto, este trabalho tem como objetivo esmiuçar a farmacoterapia das hiperlipidemias, trazendo seus conceitos e atualidades.

Palavras-chave: Hiperlipidemia; Terapêutica; Colesterol; Triglicerídeos; Cães.

ABSTRACT

The elevation of blood lipid levels, known as hyperlipidemia, is a prevalent condition in dogs and has emerged as a clinical concern that demands appropriate intervention. This condition can manifest either primarily or secondarily to other illnesses. In dogs, secondary hyperlipidemia is more common and often associated with endocrine disorders. On the other hand, although less common in most dogs, primary hyperlipidemia is notably prevalent in certain breeds, such as Miniature Schnauzers. Complications arising from hyperlipidemia in dogs encompass a range of issues, including pancreatitis, hepatic disorders, mucocele, atherosclerosis, ocular problems, and seizure episodes. Therefore, this work aims to delve into the pharmacotherapy of hyperlipidemias, elucidating its concepts and current trends.

Keywords: Hyperlipidemia; Therapy; Cholesterol; Triglycerides; Dogs.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Principais medicamentos hipolipemiantes, suas respectivas doses utilizadas nos estudos citados e mecanismos de ação ----- p. 15

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVO.....	7
3	HIPERLIPIDEMIAS	7
4	IMPORTÂNCIA CLÍNICA DAS HIPERLIPIDEMIAS.....	8
4.1	Pancreatite.....	8
4.2	Desordens hepatobiliares	8
4.3	Outras condições	9
5	TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA EM CÃES.....	9
5.1	MANEJO DIETÉTICO	9
5.2	TERAPIA MEDICAMENTOSA.....	10
5.2.1	Ômega 3	10
5.2.2	Fibratos	11
5.2.3	Niacinas.....	12
5.2.4	Fitoesteróis	12
5.2.5	Estatinas.....	13
5.2.6	Ezetimiba	14
5	CONCLUSÃO	16
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1 INTRODUÇÃO

O Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária é uma forma de especialização *lato sensu* na modalidade educação em serviço que visa preparar médicos veterinários para o exercício da profissão, promovendo o aprimoramento de conhecimentos, habilidades e atitudes indispensáveis ao exercício da medicina veterinária por meio de capacitação intensiva do profissional em serviço, sob supervisão.

Além disso, objetiva desenvolver no residente o senso de responsabilidade inerente ao exercício de suas atividades profissionais; estimular o espírito de investigação científica, através do aperfeiçoamento em pesquisa e estimular a capacidade crítica das atividades médico-veterinárias, considerando-as em seus aspectos éticos, sociais, socioeconômicos e científicos.

2 OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão de literatura com novos trabalhos e discussões sobre terapias hipolipemiantes em cães, contribuindo para o avanço do conhecimento científico e aprimoramento da prática clínica, melhorando os resultados de saúde dos pacientes caninos.

3 HIPERLIPIDEMIAS

O termo hiperlipidemia refere-se a um aumento da concentração de lipídeos no sangue (soro ou plasma) (Xenoulis; Steiner, 2015). O colesterol e triglicérides são os lipídeos plasmáticos mais relevantes, do ponto de vista clínico, especialmente pela facilidade de sua determinação laboratorial (Shenck, 2006).

A hiperlipidemia pós prandial é fisiológica e normalmente desaparece dentro de 7 a 12 horas após uma refeição (Whitney, 1992). Porém, hiperlipidemia persistente em jejum é um achado anormal, podendo ser de origem primária ou secundária a outras doenças ou à administração de medicamentos (Xenoulis; Steiner, 2015).

A hiperlipidemia primária é principalmente observada no Schnnauzer Miniatura e é geralmente caracterizada por hipertrigliceridemia devido a um acúmulo anormal de VLDL ou uma combinação de VLDL e quilomícrons no sangue (Whitney et al., 1993). Embora a

hipercolesterolemia possa ocorrer concomitantemente, não é encontrada em todos os cães afetados e ocorre sempre em conjunto com hipertrigliceridemia (Whitney et al., 1993; Xenoulis et al., 2013).

A hiperlipidemia secundária é a forma mais comum de hiperlipidemia em cães. Mais comumente, a hiperlipidemia canina secundária é o resultado de um distúrbio endócrino, dos quais destacam-se o hipotireoidismo (Panciera, 1994), o diabetes mellitus e o hipercortisolismo (Barrie et al., 1993).

4 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DAS HIPERLIPIDEMIAS

4.1 Pancreatite

Há muito que se suspeita que a hiperlipidemia, e mais especificamente a hipertrigliceridemia, seja um fator de risco para pancreatite canina (Hess et al., 1998).

Diferentes abordagens metodológicas foram empregadas em estudos clínicos, e todos convergem para a conclusão de que a hipertrigliceridemia, quando grave, representa um fator de risco significativo para pancreatite em Schnnauzer Miniatura (Xenoulis et al., 2010; Xenoulis et al., 2011). O estudo de Xenoulis et al. (2011) mostrou que animais com pancreatite tiveram cinco vezes mais probabilidade de ter hipertrigliceridemia do que os controles e que é improvável que a hipertrigliceridemia nessas amostras tenha sido resultado de pancreatite, mas sim, a causa.

Estudos adicionais são necessários para esclarecer melhor o papel da hipertrigliceridemia no desenvolvimento de pancreatite em Schnnauzer Miniatura e atualmente não é certo, mas provável, que a hipertrigliceridemia seja também um fator de risco para pancreatite em cães de outras raças (Xenoulis; Steiner, 2015).

4.2 Desordens hepatobiliares

Os resultados do estudo de Kutsunai et al. (2014) indicam que a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia estão significativamente associadas a mucocoele da vesícula biliar, uma vez que cães hipercolesterolêmicos e hipertrigliceridêmicos apresentaram probabilidades aproximadamente três vezes maiores de ter mucocoele da vesícula biliar do que os cães controles (saúdáveis).

Importante estudo adicional ao de Xenoulis (2014), adequadamente concebido, foi realizado para investigar os mecanismos pelos quais a hiperlipidemia pode levar à formação de mucocoele na vesícula biliar em cães. Nesta tentativa, Villm et al. (2013) demonstrou que a hiperlipidemia leva à distensão da vesícula biliar em cães, o que pode se relacionar à retenção da bile e a doença da vesícula biliar.

Ainda sobre vesícula biliar, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia demonstraram ser fatores de risco para litíase biliar (Lee et al., 2017) e lesões hepatocelulares e colestase em cães da raça Schnnauzer Miniatura clinicamente saudáveis (Xenoulis et al., 2008).

4.3 Outras condições

Apesar da aparente resistência dos cães à aterosclerose devido a sua composição lipoproteica e metabolismo, estudos experimentais e clínicos relataram o desenvolvimento dessa condição em cães (Mahley et al., 1977; Liu et al., 1986).

Várias manifestações oculares de hiperlipidemia, dentre as quais destacam-se a lipemia retinal e ceratopatia lipêmica, foram relatadas em cães (Crispin 1993). A formação de xantogranuloma intraocular foi relatada como um distúrbio dos Schnnauzer Miniatura hiperlipidêmicos (Zafross; Dubielzig, 2007).

Convulsões e outros sinais neurológicos também são incriminados como possíveis consequências da hiperlipidemia grave em cães (Bodkin, 1992).

5 TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA EM CÃES

O tratamento da hiperlipidemia secundária está intrinsecamente ligado ao sucesso no tratamento da doença subjacente. Em muitos casos, quando a condição primária é tratada com êxito, a hiperlipidemia tende a se resolver. No entanto, se persistir, é crucial considerar outras causas subjacentes ou a possibilidade de uma hiperlipidemia primária simultânea. Em certos cães, como aqueles com hiperlipidemia decorrente do diabetes mellitus, controlar efetivamente a doença primária pode ser desafiador, resultando na persistência da hiperlipidemia, mesmo com tratamento. Nestas circunstâncias, medidas adicionais podem ser necessárias para controlar a hiperlipidemia, particularmente se sua gravidade representar um risco significativo para a saúde do animal (Xenoulis; Steiner, 2015).

5.1 MANEJO DIETÉTICO

A primeira etapa na terapia da hiperlipidemia primária ou secundária resistente ao tratamento da doença de base consiste na modificação da dieta (Catanozi, 2015; Xenoulis; Steiner, 2015). Um estudo de Xenoulis et al. (2020) demonstrou que a dieta pobre em gordura foi significativamente eficaz na redução do colesterol e dos triglicerídeos, quando utilizada por um período de 2 meses, em Schnnauzer hiperlipidêmicos. A eficácia na diminuição destes lipídeos também foi demonstrada em um estudo recente desenvolvido por Yulong et al. (2023).

Sabe-se também que as fibras da dieta podem absorver ácidos biliares, em consequência, a excreção fecal de ácidos biliares aumenta nas fezes, diminuindo a quantidade que chega ao fígado pela via entero – hepática, fazendo com que haja maior conversão do colesterol hepático em ácidos biliares, reduzindo a concentração intra-hepática de colesterol (Ford et al., 2010). Uma das consequências da redução do colesterol intracelular é o aumento dos receptores de LDL do fígado, aumentando a depuração dessa lipoproteína do sangue (De Marco, 2015)

Estudo recente demonstrou que a inclusão de ervilha e cevada, como fontes exclusivas de amido, em dietas terapêuticas pode minimizar a concentração plasmática de triglicerídeos e colesterol em jejum e em diferentes momentos pós-prandiais, em comparação à dieta de milho ou dieta com menor teor de gordura (Teixeira et al., 2008).

Embora a evidência científica não forneça uma conclusão definitiva sobre a duração necessária para a possível normalização das concentrações séricas de colesterol e triglicérides após a implementação de uma dieta específica para este fim, observações clínicas e experiências sugerem que um período de 2 a 3 meses seja geralmente suficiente para esse processo (Xenoulis et al., 2020).

Alguns cães com hiperlipidemia primária não respondem suficientemente à alimentação apenas com uma dieta com baixo teor de gordura. Nestes casos, é necessário tratamento médico (Xenoulis; Steinert, 2015).

5.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

5.2.1 Ômega 3

Os ácidos graxos ômega-3 encontrados no óleo de peixe pertencem à classe de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), cujos principais componentes são o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA) (Nelson; Cox, 2016)

Foi demonstrado que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 reduz as concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol em cães (Le Blanc et al., 2005; Albuquerque et al., 2021;

Ravic et al., 2022). Os mecanismos de ação hipolipemiante dos ômega-3 são complexos e incluem a regulação de vários fatores de transcrição que levam à redução da lipogênese e a ativação da lipoproteína lipase (Toth et al., 2009; Watts et al., 2011).

Os intervalos alvo para EPA e DHA variam bastante para tratar diferentes condições, mas normalmente ficam entre 50 e 220 mg/kg de peso corporal (Lenox; Bauer, 2013).

A dose ideal para tratar hiperlipidemia não é bem esclarecida na literatura. Em um estudo conduzido por Albuquerque e colaboradores (2021), a dose média de 104,6 mg de EPA + DHA/kg (58,8 mg/kg de EPA e 45,4 mg/kg de DHA) foi utilizada para redução significativa dos níveis de lipídeos da circulação junto com ração de moderada gordura (os valores médios de colesterol foram de $257,25 \pm 92,88$ em T0 para $207,25 \pm 63,79$ em T90, e em relação aos triglicérides, foram de $391,63 \pm 336,89$ em T0 para $250,75 \pm 211,56$ em T90).

Alguns dos efeitos adversos já observados em pacientes recebendo ômega-3 foram retardo na cicatrização de feridas (Scardino et al., 2002), efeitos gastrointestinais como diarreia e vômito (Soong et al., 1972) e ganho de peso devido a alta densidade energética (Lenox; Bauer, 2013). Assim, vale pontuar que, de acordo com o Conselho Nacional de Pesquisa sobre Requisitos Nutricionais de Cães e Gatos, o limite superior seguro das quantidades combinadas de EPA + DHA é de 370 mg por quilo elevado a 0,75 para cães ($370 \times \text{peso em kg}^{0,75}$).

5.2.2 Fibratos

A classe dos fibratos atua na estimulação dos receptores nucleares ativados de proliferação dos peroxissomas-alfa, também conhecidos como PPAR- α (Martinez, 2004), resultando na ativação da lipólise lipoproteica, na restrição da síntese hepática de triglicerídeos (TG) e na diminuição da produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) por meio do aumento do catabolismo e da redução da síntese de ácidos graxos livres (AGL). Além disso, há um aumento na remoção de partículas de LDL devido a alterações na composição plasmática de LDL, gerando um aumento subsequente na afinidade deste pelo seu receptor hepático, levando ao catabolismo de LDL e ao aumento na produção de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Gervois et al., 2000).

A gemfibrozila, mesmo não tendo estudos avaliando sua eficácia e segurança em cães, foi um dos primeiros fibratos a ser utilizado em cães com hipertrigliceridemia (10 mg/kg a cada 12h, via oral), sendo testada juntamente com o bezafibrato em um importante estudo brasileiro. Este estudo, demonstrou alta eficácia do bezafibrato [doses que variaram de 4 a 10 mg/kg a cada 24 horas ao longo de um período de 30 dias] em diminuir os níveis séricos de

triglicérides e colesterol, tanto na hiperlipidemia primária como secundária, sem observações de efeitos adversos (De Marco et al., 2017).

Em humanos, a gemfibrozila é menos eficaz que o bezafibrato e, 15,8% dos pacientes descontinuem seu uso devido a efeitos adversos gastrointestinais (Beggs et al., 1999).

Em hiperlipidemia induzida experimentalmente, um outro fibrato – o fenofibrato (10 mg/kg, via oral, imediatamente após a alimentação) foi associado a uma diminuição significativa de triglicérides e colesterol em 6 beagles obesos (Serisier, 2006). Mais recente, estudos conduzidos por Miceli et al., 2021 (fenofibrato na dose de 10 mg/kg, uma vez ao dia) e Munro et al., 2021 [fenofibrato na dose média de 6,4 mg/kg (variação de 2,2 mg/kg a 13,5 mg/kg), uma vez ao dia], demonstraram sua eficácia na redução e normalização de triglicerídeos em pacientes com hipertrigliceridemia, e na redução também de colesterol.

Os efeitos adversos dos fibratos mais comuns em humanos incluem lesões hepáticas, musculares e distúrbios digestivos (Florentin, 2008). Em cães, diarreia, comportamento tranquilo e fezes firmes foram relatados (Munro et al., 2021).

5.2.3 Niacinas

A niacina é uma forma de vitamina B3 que tem sido utilizada no tratamento da hiperlipidemia em humanos há muitos anos (Kashyap et al., 2002). Quando usada em doses farmacológicas, a niacina reduz a mobilização de ácidos graxos livres dos adipócitos e inibe a enzima diacilglicerol aciltransferase, reduzindo as concentrações de colesterol LDL e dos triglicerídeos séricos (Watts; Karpe, 2011)

Em cães, o tratamento com niacina foi relatado em poucos pacientes com hipertrigliceridemia primária, tendo sido ela capaz de reduzir as concentrações séricas de triglicerídeos durante vários meses sem causar quaisquer efeitos adversos (Bauer, 1995 *apud* Xenoulis; Steiner, 2008)

Tal como nos humanos, a administração de niacina em cães está potencialmente associada a efeitos adversos como aparecimento de rubor no rosto e no peito e sensação de calor ou queimação (Lukasova et al., 2011). A dose citada por Xenoulis; Steiner (2015) é de 50 - 200 mg/dia, sendo que tanto seus efeitos terapêuticos, quanto seus efeitos adversos são dose dependente. Entretanto, vale ressaltar que não há referências aos estudos que fundamentaram essa orientação de dosagem.

5.2.4 Fitoesteróis

Os fitoesteróis são poderosos agentes hipolipemiantes em humanos com valores normais ou altos destes lipídeos (Brufau et al., 2008). Esses compostos, reduzem a absorção do colesterol a nível intestinal, sendo úteis na redução das concentrações de LDL (Ras et al., 2014).

Em pesquisa envolvendo humanos com dislipidemia, observou-se que a relação colesterol total no plasma diminuiu à medida que a dose de fitosterol aumentou (Racette et al., 2010). Com isso, acredita-se que, se necessário, doses podem ser extrapoladas e também utilizadas em pacientes caninos caso o objetivo do tratamento não seja alcançado com a dose inicial.

O único estudo envolvendo fitoesteróis em animais, até o momento, trata-se de um estudo piloto, uma dose de 650 mg de fitoesteróis, administrada por via oral em cães junto com a alimentação, duas vezes ao dia, foi capaz reduzir o colesterol LDL e aumentar a relação HDL/LDL em pacientes saudáveis não dislipidêmicos sem, no entanto, reduzir a quantidade total de colesterol e triglicérides (Borin-Crivellenti et al., 2021). Tais resultados, somados à ausência de efeitos adversos tornam os fitoesteróis excelentes candidatos a integrarem as opções de fármacos hipolipemiantes para cães.

Como são escassos os estudos com fitoesteróis em cães, investigações do uso desta medicação em caninos dislipidêmicos fazem-se necessárias para avaliação da eficácia nestes pacientes, bem como possíveis efeitos adversos a longo prazo.

5.2.5 Estatinas

As estatinas são agentes amplamente conhecidos como medicações hipolipemiantes e, por serem altamente eficazes, perfazem a principal classe terapêutica no combate à hipercolesterolemia em seres humanos (Baigent et al., 2005). Atuam como inibidores da enzima HMG-CoA redutase, a qual é essencial na biossíntese do colesterol, tendo, portanto, menos efeitos menos no metabolismo de triglicerídeos (Watts; Karpe 2011).

De acordo com sua natureza química, as estatinas são classificadas como hidrofílicas (Pravastatina, Fluvastatina e Rosuvastatina), lipofílicas (Lovastatina, Cerivastatina e Sinvastatina) ou ainda, como possuidora de ambas as características (Artrovastatina) (Tiwari; Khokar, 2014).

Estudos realizados por Walsh et al. (1996) e Mosallanejad (2016) mostraram que essas substâncias também têm efeitos hipolipemiantes em cães. Uma pesquisa revelou que a administração de artrovastatina na dose de 5 mg/kg/dia por 6 semanas resultou em uma redução significativa nos níveis de colesterol total e de triglicerídeos, sem efeitos adversos (Briand et

al., 2006). Sinvastatina na dose de 1 mg/kg/dia, via oral, também apresentou resultados positivos quando testada em cães (De Marco; Noronha, 2009).

Porém é crucial monitorar as atividades séricas das enzimas hepáticas devido ao potencial de hepatotoxicidade destas medicações (Xenoulis; Steinert 2015). Um estudo recente mostrou que o uso de estatinas em cães pode aumentar a atividade da ALT (alanina aminotransferase) em 2 a 3 vezes e alterar a atividade de FA (fosfatase alcalina) (Herron et al., 2015), corroborando com estudos anteriores (Walsh, 1996; Walsh; Rothwell, 1999).

Considerando os potenciais efeitos adversos, evita-se o uso em hipercolesterolemia discreta a moderada, reservando sua indicação para os casos de hipercolesterolemia grave persistente. Faz-se necessário salientar que os perfis farmacocinéticos das várias estatinas para cães são desconhecidos e, portanto, a dose e a frequência de administração destes medicamentos só podem ser extrapoladas a partir da medicina humana (Xenoulis; Steinert, 2015).

5.2.6 Ezetimiba

O ezetimiba é um inibidor potente da absorção de colesterol, que tem a característica de ser rapidamente captado pelas células intestinais após ingestão oral quando passa a sofrer processo de glucuronidação na parede intestinal originando um metabolito glucuronideo farmacologicamente ativo, que após ser absorvido e captado pelo fígado, retorna a luz intestinal onde vai permanecer na borda vilosa dos enterócitos, bloqueando a captação de colesterol (Van Heek et al., 2000).

Essa droga causa redução nos níveis de colesterol plasmático e não afeta a absorção de triglicerídeos, etinilestradiol, progesterona, vitaminas A e D e ácido taurocólico (Van Heek et al., 2001).

Em cães que receberam doses diárias de 0,003, 0,01 e 0,03 mg/kg de ezetimiba durante a alimentação, houve uma diminuição dependente da dose no aumento do colesterol plasmático induzido pela dieta e no nível plasmático de colesterol. Usando análise de regressão log-linear, a DE50 (dose que causa uma inibição de 50% do aumento nos níveis de colesterol plasmático) foi de 0,007 mg/kg/dia, via oral (Davis, et al., 2001).

No estudo mencionado, a combinação diária de 0,007 mg/kg de ezetimiba com inibidores da HMG CoA redutase como lovastatina (5 mg/kg), pravastatina (2,5 mg/kg), fluvastatina (5 mg/kg), sinvastatina (1 mg/kg) ou artrovastatina (1 mg/kg) resultou em uma redução de colesterol mais significativa em comparação com terapias isoladas. Essas descobertas respaldam a utilização de agentes hipolipemiantes que possuem mecanismos de

ação complementares, ou seja, a combinação de um inibidor da absorção de colesterol com um inibidor da síntese de colesterol.

Atualmente, a quantidade de estudos dedicados à determinação das doses ideais dessa medicação em relação à sua eficácia clínica e aos potenciais efeitos adversos ainda é limitada.

TABELA 1 – Principais medicamentos hipolipemiantes, suas respectivas doses utilizadas nos estudos citados e mecanismos de ação.

MEDICAMENTOS	DOSES	MECANISMOS DE AÇÃO
ÔMEGA	104,6 mg de EPA + DHA/kg (58,8 mg/kg de EPA e 45,4 mg/kg de DHA) (Albuquerque et al., 2021).	Regulação de fatores de transcrição que levam à redução da lipogênese e a ativação da lipoproteína lipase (Toth et al., 2009; Watts et al., 2011).
FIBRATOS	Bezafibrato – 4-10 mg/kg, VO, SID (De Marco et al., 2017) Genfibrozila – 10 mg/kg, VO, BID (De Marco et al., 2017) Fenofibrato – 10 mg/kg, VO, SID (Micele et al., 2021); 6,4 mg/kg, VO, SID (Munro et al., 2021).	Estimulação dos receptores nucleares ativados de proliferação dos peroxissomas-alfa (PPAR-α) (Martinez, 2004).
NIACINAS	50-200 mg/kg, VO, SID (Xenoulis; Steinert, 2015).	Reduz a mobilização de ácidos graxos livres dos adipócitos e inibe a enzima diacilglicerol aciltransferase (Watts; Karpe, 2011).

ESTATINAS	Artrovastatina – 5 mg/kg, VO, SID (Briand et al., 2006). Sinvastatina - 1 mg/kg, VO, SID (De Marco; Noronha, 2009).	Inibidores da enzima HMG-CoA redutase (Watts, Karpe, 2011)
FITOESTERÓIS	650 mg/animal, VO, BID (Borin-Crivellenti et al., 2021)	Reduz a absorção do colesterol a nível intestinal (Ras et al., 2014).
EZETIMIBA	0,07 mg/kg, VO, SID (Davis et al., 2001).	Bloqueia a captação de colesterol a nível intestinal (Van Heek et al., 2000).

5 CONCLUSÃO

A elevação dos níveis de lipídios no sangue é uma condição prevalente em cães e tem se destacado como uma preocupação clínica que demanda intervenção adequada. Na maioria dos casos é necessária uma investigação diagnóstica detalhada da causa da hiperlipidemia. A hiperlipidemia secundária geralmente se resolve com o tratamento da doença primária. A hiperlipidemia primária ou a hiperlipidemia secundária persistente grave normalmente precisam ser tratadas. Existem diversas pesquisas que exploram o potencial da dieta, suplementação com ômega 3, fibratos, estatinas, ezetimiba, fitoesteróis e niacinas no contexto da redução dos níveis de triglicérides e colesterol. No entanto, é crucial ressaltar a necessidade de um número substancial de estudos adicionais que investiguem detalhadamente as relações entre as doses administradas dessas intervenções e seus efeitos sobre os níveis de triglicérides e colesterol. A compreensão precisa das doses ideais e seus efeitos é essencial para orientar as práticas clínicas e maximizar os benefícios terapêuticos para os pacientes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIGENT, C. et al. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data From 90.056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. **The Lancet**, v. 366, n. 9493, p. 1267-1278, 2005.

BARRIE, J. et al. Plasma concentrations of cholesterol and lipoproteins in the dog - the effects of age, breed, sex and endocrine disease. **Journal of Small Animal Practice**, p. 507-512, 1993.

BAUER, J.E. The essencial nature of dietary Omega-3 fatty acids in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.249, n. 11, p. 1267–1272, 2016.

BEGGS, P.W. et al. A comparison of the use, effectiveness and safety of bezafibrate, gemfibrozil and simvastatin in normal clinical practice using the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP). **Br J Clin Pharmacol**, n. 1, v. 47, p. 99–104, 1999.

BODKIN, K. Seizures associated with hyperlipoproteinemia in a Miniature Schnauzer. **Canine Practice**, n.17, v. 1, p.11-15, 1992.

BRIAND, F. et al. Atorvastatin increases intestinal cholesterol absorption in dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n.7, p. 2037-2040, 2006.

BRUFAU, G. et al. Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. **Nutrition Research**, v. 28, n. 4, p. 217-225, 2008.

CATANOZI, S.; DISLIPIDEMIAS. In: JERICÓ, M.M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**, v.2, p.1780-1793, 2015.

CRISPIN, S.M. Ocular manifestations of hyperlipoproteinaemia. **Journal of Small Animal Practice**, v.34, n. 10, p 500-506, 1993

DAVIS JUNIOR, H. R.; PULA, K. K.; ALTON, K. B.; BURRIER, R. E. e WATKINS, R. W. The synergistic hypocholesterolemic activity of potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. **Metabolism**, v. 50, n. 10, 2001.

DE ALBUQUERQUE, P. et al. Supplementation of omega-3 and dietary factors can influence the cholesterolemia and triglyceridemia in hyperlipidemic Schnauzer dogs: A preliminary report. **PLoS One**, v. 16, n. 10, 2021.

DE MARCO, V. Abordagem Nutricional Dos Pacientes Com Hiperlipidemia In: Jericó M.M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**, p. 890-896, 2015.

DE MARCO, V. et al. Therapy of Canine Hyperlipidemia with Bezafibrate. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 717-722, 2017.

DE MARCO, V.; NORONHA, K.S.M. Avaliação terapêutica da Sinvastatina e do Bezafibrato nas Dislipidemias caninas primárias e secundárias. **Jornada de Iniciação Científica**, Universidade de Guarulhos, 2009.

DENG, X. et al. Docosahexaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. **Biochim Biophys Acta**, v.1851, n. 12, p. 1521 – 1529, 2015.

FLORENTIN M, et al. Fibrate associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. **Curr Pharm Des**, n. 6, v.14, p. 574–587, 2008

FORD, R.B.; LUDLOW, C.L. Distúrbios do metabolismo lipídico. In: HAND, M.S., THATCHER, C.D., REMILLARD, R.L., ROUDEBUCH, P., NOVOTNEY, B.J. **Nutrição Clínica de Pequenos Animais**, 2010.

FREMAAN, L.M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. **Journal of Small Animal Practice**, n. 10, v. 51, p. 462–470, 2010.

GERVOIS, P. et al. Regulação do metabolismo lipídico e lipoproteico por ativadores de PPAR. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 38, n. 1, 2000.

HERRON, C. E. et al. Toxicokinetics and toxicity of atorvastatin in dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Elsevier, v. 289, n. 1, p. 117-123, 2015.

HESS, R. S. et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 213, n.5, p. 665-670, 1995.

KASHYAP, M.L. et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. **American Journal of Cardiology**, n.6, v. 89, p. 672–678, 2002.

LE BLANC, C.J. et al. Effect of dietary fish oil and vitamin E supplementation on hematologic and serum biochemical analytes and oxidative status in young dogs. **Veterinary Therapeutics**, n.4, v. 6, p. 325-340, 2005.

LEE S.; KWEON O.K.; KIM W.H. Associations between serum leptin levels, hyperlipidemia, and cholelithiasis in dogs. **PLoS One**, n. 10, v. 12, p. 1-15, 2017.

LIU, S.K.; TILLEY L.P.; TAPPE J.P. et al. Clinical and pathological findings in dogs with atherosclerosis – 21 cases (1970-1983). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 2, v. 189, p. 227-232, 1986

MAHLEY, R.W. et al. Canine hyperlipoproteinemia and atherosclerosis – accumulation of lipids in the medial cells of the aorta in vivo and in vitro. **American Journal of Pathology** n.1, v. 87, p. 205-225, 1977.

MARTINEZ, L.R.C.; SANTOS, R.D. Papel dos fibratos no tratamento das dislipidemias. **Manual de dislipidemias e cardiometabolismo**, v. 5, n. 2, p.157-165, 2004.

MICELI, D.D. Fenofibrate treatment for severe hypertriglyceridemia in dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 74, 2021

MUNRO, M.J.L. et al. Efficacy of a micronized, nanocrystal fenofibrate formulation in treatment of hyperlipidemia in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v, 35, n. 4, p. 1733 – 1742, 2021.

- NELSON, D. L.; COX, M.M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*, v. 2, p 400-409, 2016.
- RACETTE, S. B. et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 91, n. 1, p. 32-38, 2010.
- RAS, R.T.; GELEIJNSE J.M.; TRAUTWEIN, E.A. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. **The British Journal of Nutrition**, n.2, v. 112, p.214-219, 2014
- SCARDINO, M.S. et al. The effects of omega-3 fatty acid diet enrichment on wound healing. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n.4, p. 283–290, 2002
- SCHENCK, P. Canine hyperlipidemia: causes and nutritional management. In: PIBOT, P. et al. **Encyclopedia of canine clinical nutrition**, p. 222- 250, 2006.
- SERISIER S. et al. Fenofibrate lowers lipid parameters in obese dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n.7, p. 2037-2040, 2006.
- SOONG, C.S. et al. Hydroxy fatty acids in human diarrhea. **Gastroenterology**, v. 63, n. 5, p. 748–757, 1972.
- TIWARI, V.; KHOKHAR, M.. Mechanism of action of anti-hypercholesterificadoolemia drugs and their resistance. **European Journal of Pharmacology**, v.741, p.156-170, 2014.
- TOTH, P.P.; DAYSPRING T.D.; POKRYWAKA G.S. Drug therapy for hypertriglyceridemia: fibrates and omega-3 fatty acids. **Current Atherosclerosis Reports**, n. 1, v.11, p.71–79, 2009.
- VAN HEEK, M. et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. **Br J Pharmacol**, v. 129, n. 8, p. 1748 – 1754, 2000.
- VAN HEEK, M. et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. **Br J Pharmacol**, v. 134, n. 2, p. 409-417, 2001.
- VILLM J.A. et al. Evaluation of gallbladder motility assessed by ultrasonography in dogs with hyperlipidemia. **Journal Veterinary Internal Medicine**, n.3, v. 37, p 968-975, 2023.
- WALSH, K.M.; ALBASSAM, M.A.; CLARKE D.E. Subchronic toxicity of atorvastatin, a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, in beagle dogs. **Toxicol Pathol**, v. 24, n.4, p. 468-477, 1996.
- WALSH, K.M.; ROTHWELL, C.E. Hepatic effects in beagle dogs administered atorvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, for 2 years. **Toxicol Pathol**, v. 27, n. 4, p. 395-401, 1999.
- WATTS, G. F.; KARPE, F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. **Heart**, v. 97, n. 5, p. 350-356, 2011.

WHITNEY M.S. et al. Ultracentrifugal and electrophoretic characteristics of the plasma lipoproteins of miniature schnauzer dogs with idiopathic hyperlipoproteinemia. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 253-260, 1993.

XENOULIS P.G. et al. Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 4, p. 229-234, 2010.

XENOULIS P.G. et al. Serum liver enzyme activities in healthy Miniature Schnauzers with and without hypertriglyceridemia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 1, v. 232, p. 63-67, 2008.

XENOULIS P.G. The association between hyperlipidemia and gall bladder mucocoeles in dogs. **The Veterinary Journal**, Elsevier, v. 200, n. 3, p. 253-254, 2014

XENOULIS P.G.; STEINER J.M. Canine Hyperlipidemia. **Journal Of Small Animal Practice**, v. 56, n. 10, p. 595-605, 2015.

XENOULIS, P. G. et al. Serum triglyceride concentrations in Miniature Schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 25, p. 20-25, 2011.

XENOULIS, P.G. et al. Effect of a low-fat diet on serum triglyceride and cholesterol concentrations and lipoprotein profiles in Miniature Schnauzers with hypertriglyceridemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 6, v. 34, p.1–12, 2020.

XENOULIS, P.G. et al. Novel lipoprotein density profiling in healthy dogs of various breeds, healthy miniature schnauzers, and miniature schnauzers with hyperlipidemia. **BMC Veterinary Research**, v. 9, n.47, 2013.

ZAFROSS, M. K.; DUBIELZIG R.R. Solid intraocular xanthogranuloma in three Miniature Schnauzer dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.10, n. 5, p. 304-307, 2007.