

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA FACULDADE
DE MEDICINA VETERINÁRIA

MELISSA GABRIELLE FERREIRA SANTOS

**FARMACOTERAPIA DAS HIPERLIPIDEMIAS
ENDÓCRINAS: CONCEITOS E ATUALIDADES**

UBERLÂNDIA

2025

MELISSA GABRIELLE FERREIRA SANTOS

**FARMACOTERAPIA DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS:
CONCEITOS E ATUALIDADES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Uberlândia, sendo requisito parcial para aprovação na disciplina de “Trabalho de Conclusão de Curso II” (TCC II).

Orientadora: Profa. Dra. Sofia Borin Crivellenti.

UBERLÂNDIA

2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por todas as bênçãos concedidas ao longo da minha jornada. À minha orientadora, Dra. Sofia Borin Crivellenti, expresso minha profunda gratidão pelo apoio constante, dedicação e valioso compartilhamento de conhecimento durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Estendo meus agradecimentos à minha família, especialmente à minha avó Anália e à minha irmã Maynara, pelo cuidado, carinho e suporte incondicional ao longo da minha formação acadêmica — sem vocês, esta conquista não seria possível. Anália, exemplo de sabedoria, força e ternura, sua presença foi um alicerce essencial em minha vida. Maynara, sua força, generosidade e presença constante foram essenciais para que eu nunca me sentisse sozinha. À minha namorada, Kelly Lorraine, sou grata pelo amor, compreensão e presença firme em cada etapa dessa caminhada. Sua sensibilidade, incentivo incansável e dedicação foram verdadeiros pilares nos meus momentos de dúvida e cansaço. Aos meus amigos e colegas de profissão, agradeço pelas trocas, pela parceria e pelos momentos compartilhados ao longo dessa fase. Em especial, deixo meu sincero reconhecimento à minha grande amiga e doutora Fernanda Natri, por sua lealdade, apoio inestimável e por estar ao meu lado não apenas durante este processo, mas também nos momentos importantes da minha vida pessoal. Por fim, agradeço também às minhas companheiras de quatro patas, Sarabi e Pérola, por todo o conforto, afeto silencioso e presença constante durante minha trajetória. A Pérola, que partiu em janeiro, deixo minha homenagem e eterna gratidão por todos os momentos de amor que vivemos. Sua ausência é sentida, mas sua memória seguirá comigo em cada conquista.

RESUMO

A hiperlipidemia, caracterizada pelo aumento de lipídios circulantes, é uma condição recorrente em cães, podendo ocorrer de forma primária — mais comum em raças específicas como o Schnnauzer Miniatura — ou secundária, geralmente associada a distúrbios endócrinos e metabólicos, como diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipercortisolismo, obesidade, pancreatite e colestase. Essas alterações lipídicas, que incluem hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, podem desencadear complicações importantes, como inflamação pancreática, alterações hepáticas, doenças biliares, alterações oculares e sinais neurológicos. Diante de sua relevância clínica, este trabalho visa aprofundar os conhecimentos sobre a farmacoterapia utilizada no manejo dessas disfunções, explorando os fundamentos fisiológicos e os avanços terapêuticos aplicados na medicina veterinária atual.

Palavras-chave: Cães; Colesterol; Metabolismo lipídico; Tratamento; Triglicerídeos.

ABSTRACT

Hyperlipidemia, defined as elevated circulating lipid levels, is a common condition in dogs and may occur as either a primary disorder—often breed-related, such as in Miniature Schnauzer—or as a secondary manifestation of underlying diseases. Secondary forms are more frequently associated with endocrine and metabolic disorders, including diabetes mellitus, hypothyroidism, hyperadrenocorticism, obesity, pancreatitis, and cholestasis. These lipid abnormalities, which include hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, can lead to significant complications such as pancreatitis, hepatic dysfunction, biliary disease, ocular alterations, and neurological signs. Given their clinical relevance, this study aims to explore the pharmacological approaches used to manage these conditions, focusing on the physiological mechanisms involved and current therapeutic advances in veterinary medicine.

Keywords: Dogs; Cholesterol; Lipid metabolism; Treatment; Triglycerides.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AGCL – Ácidos graxos de cadeia longa

ALT – Alanina aminotransferase

Apo-B – Apolipoproteína B

CETP – Cholesteryl Ester Transfer Protein

DHA – Ácido docosaheptaenoico

EPA – Ácido eicosapentaenoico

FA – Fosfatase alcalina

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3methyl-glutaril-CoA redutase

LPL – Enzima lipase lipoproteica

PLPT – Proteína de transferência de fosfolipídios

PPAR- α – Receptores ativados por proliferadores de peroxissomos-alfa

RCT – Reverse Cholesterol Transporte

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

TG – Triglicerídeos

TSH – Hormônio tireoestimulante

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE TABELAS

TABELA – Fármacos utilizados no controle das dislipidemias em cães, com respectivas posologias descritas na literatura	22
---	-----------

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVO.....	8
3. FISIOPATOLIGIA DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS	9
3.1 Metabolismo lipídico em cães	9
3.2 Endocrinopatias associadas às hiperlipidemias	10
3.3 Complicações clínicas	13
4. DIAGNÓSTICO DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS	14
5. TRATAMENTO DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS	15
5.1 Manejo dietético	15
5.2 Terapia Medicamentosa	17
5.2.1 Ômega 3	17
5.2.2 Fibratos	17
5.2.3 Niacinas	19
5.2.4 Fitoesteróis	20
5.2.5 Estatinas	21
5.2.6 Ezetimiba	22
6. CONCLUSÃO.....	23
7. REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A hiperlipidemia é caracterizada pela elevação do colesterol, dos triglicerídeos ou de ambos no sangue e pode ser dividida em duas categorias: primária e secundária (Xenoulis; Steiner, 2015). Na medicina veterinária, a forma primária, geralmente é menos comum e se manifesta em raças com predisposição, a exemplo o Schnnauzer Miniatura, Shetland Sheepdogs e Beagles, causada por alterações genéticas no processamento das gorduras, mas outras raças também podem ser predispostas (Whitney *et al.*, 1993; Xenoulis; Steiner, 2015). Já a hiperlipidemia secundária está mais frequentemente relacionada aos distúrbios endócrinos como diabetes mellitus, hipotireoidismo e/ou hipercortisolismo (Xenoulis *et al.*, 2008; Barrie *et al.*, 1993).

As abordagens farmacológicas empregadas no manejo das hiperlipidemias secundárias incluem, predominantemente, o uso de agentes hipolipemiantes como estatinas, ácidos graxos ômega-3, fibratos, niacina e ezetimiba (Xenoulis; Steiner, 2015). Essas substâncias atuam por diferentes mecanismos, promovendo a redução dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos, especialmente quando associadas ao controle da doença endócrina de base (Johnson, 2005). Por outro lado, nas hiperlipidemias de origem primária, o tratamento baseia-se, principalmente, na introdução de dietas com baixo teor de gordura, podendo ser complementado ou não com a utilização de fármacos redutores de lipídios, a depender da resposta clínica do paciente (Rogers, 1977).

2. OBJETIVOS

O objetivo desta revisão foi explorar as principais abordagens medicamentosas empregadas no tratamento das dislipidemias caninas de origem endócrina ou primária, bem como ressaltar quais as principais endocrinopatias envolvidas no curso das dislipidemias secundárias, destacando sua eficácia e segurança. Além disso, busca-se identificar a prevalência dos diferentes tipos de intervenções, sejam farmacológicas ou não, avaliando sua aplicabilidade clínica. A revisão também visa apresentar estratégias terapêuticas voltadas para os distúrbios endócrinos, com base em estudos realizados tanto em humanos quanto em animais saudáveis. Por fim, pretende-se reunir e divulgar informações, contribuindo para o avanço do conhecimento científico e para a formação de profissionais na área da medicina veterinária.

3. FISIOPATOLOGIA DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS

3.1. Metabolismo lipídico em cães

Existem lipoproteínas essenciais para o funcionamento do metabolismo lipídico dos cães, são elas os quilomícrons, as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Xenoulis; Steiner, 2010). Dentre elas, sabe-se que os quilomícrons e o VLDL são responsáveis pelo transporte de triglicerídeos séricos (TG), enquanto o HDL e LDL transportam basicamente colesterol (Trevizan; Kessler 2009).

Os quilomícrons são lipoproteínas originadas das células do intestino delgado, e participam da via exógena com função transportadora de lipídios que provêm da dieta. Já as lipoproteínas VLDL, HDL e LDL, são sintetizadas pela via endógena (Xenoulis; Steiner, 2015). Diante desse conceito, podemos entender as duas vias principais do metabolismo lipídico dos cães: a via exógena e a via endógena. Sendo a via exógena associada ao processamento de lipídios de origem externa, ou seja, alimentação, e a via endógena relacionada a síntese de lipídeos pelo organismo (Brunetto *et al.*, 2011).

Embora seja notável a semelhança entre as dislipidemias observadas em cães e em humanos, abrangendo também aquelas relacionadas as dietas ricas em gordura, hipotireoidismo, diabetes mellitus e pancreatite (Xenoulis; Steiner, 2010). Existem diferenças no que diz a respeito ao metabolismo dos cães quanto ao transporte de colesterol, em especial ao Reverse Cholesterol Transporte (RCT) e Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) (Bauer, 2004).

O RCT é indispensável para a ação antiaterogênica do HDL, já a CETP modula a troca de ésteres de colesterol e triglicérides entre HDL e lipoproteínas contendo Apolipoproteína B (Apo-B) (Rader, 2006). A via direta, é onde ocorre a captação de lipídios, envolve a troca de ésteres de colesterol presentes no HDL por triglicerídeos presentes em lipoproteínas ricas em apolipoproteína B, como LDL e VLDL e essa troca é modulada pela CETP (Krimbou *et al.*, 2006).

A grande diferença é que cães não possuem predominância de CETP no seu metabolismo (Guyard Dangremont, *et al.*, 1998). Devido sua ausência significativa no sangue, a via do TRC é a que prevalece em cães, o que justifica os níveis mais elevados de HDL em comparação com espécies predominantemente LDL, como os seres humanos

e primatas não-humanos (Tsutsumi *et al.*, 2001). Isso significa que os cães, apresentam uma menor predisposição ao aumento dos níveis de colesterol LDL e aos processos aterogênicos associados à esta lipoproteína (Bauer, 2004).

Um estudo avaliou a atividade das CETP e de fosfolipídios (PLTP) em 14 espécies de vertebrados, incluindo cães (Guyard Dangremont, *et al.*, 1998). Os resultados deste estudo comprovaram que os cães não apresentam atividade mensurável de CETP no plasma, ou seja, essa proteína, responsável por mediar a transferência de ésteres de colesterol entre as lipoproteínas, está ausente ou em níveis extremamente baixos na espécie canina. Essa menor presença de CETP está associada ao perfil lipoproteico dos cães, que contribui para uma maior resistência ao desenvolvimento de aterosclerose (Lima; Couto, 2006). Em um estudo que investigou a associação entre diabetes mellitus (DM), hipotireoidismo (Hipot), hiperadrenocorticismismo (HAC) e a presença de aterosclerose em cães, por meio de análise pós-mortem, avaliou a frequência de aterosclerose em cães com essas condições endócrinas, comparando-os a cães sem essas doenças (Hess, 2003). Os resultados indicaram que a aterosclerose foi significativamente mais prevalente em cães com DM e Hipotireoidismo do que naqueles com HAC. A associação mais forte observada com DM e Hipot sugere que essas doenças metabólicas podem estar mais diretamente relacionadas ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas em cães. Já o HAC, apesar de sua importância clínica, mostrou menor correlação com a aterosclerose no exame post mortem. Esses achados reforçam a relevância do controle metabólico em cães diabéticos e hipotireoideos para prevenção de complicações cardiovasculares relacionadas à aterosclerose. Além disso, o estudo identificou que os cães possuem altos níveis de atividade da PLTP, responsável pela transferência de fosfolipídios entre lipoproteínas, especialmente para HDL (lipoproteína de alta densidade). A presença significativa de PLTP reforça a importância desse mecanismo alternativo no transporte reverso de colesterol, ajudando a manter um perfil lipídico menos aterogênico (Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2022).

3.2. Endocrinopatias associadas as hiperlipidemias

Em condições de jejum, as concentrações séricas dos triglicerídeos, colesterol ou ambos, podem se elevar e desencadear uma importante alteração lipídica (Brunetto *et al.*, 2011). Essas desordens podem ser classificadas em primárias ou secundárias, sendo a

última a mais comum em cães, podendo ser resultado de distúrbios endócrinos, tais como hipotireoidismo, diabetes mellitus e/ou o hipercortisolismo. (Rogers *et al.*, 1975; Zicker *et al.*, 2000).

O hipotireoidismo, que trata-se de um distúrbio metabólico sistêmico comum em cães, resultante de disfunção tireoidiana (hipotireoidismo primário), hipofisária (hipotireoidismo secundário) ou hipotalâmica (hipotireoidismo terciário) (Graham *et al.*, 2007) é uma das doenças endócrinas e ocasionalmente, alteram os lipídeos.

Os hormônios tireoidianos produzidos pela glândula tireoide, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), possuem um papel muito relevante para a manutenção das funções metabólicas do organismo, incluindo regulação do metabolismo lipoproteico (Nelson, 2001). O hipotireoidismo primário, principal etiologia em cães, ocorre pela atrofia ou tireoidite linfocitária que torna a glândula inábil (Graham *et al.*, 2007). Essa insuficiência na produção de T3 e T4 eleva significativamente os níveis de TSH, devido a perda do *feedback* negativo. Sendo assim, os níveis baixos dos hormônios tireoidianos, gera a elevação da secreção de TSH pela hipófise (Mooney, 2011).

Os níveis altos de TSH causam um aumento de atividade da enzima 3-hidroxi3methylglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), principal enzima responsável pela síntese e transporte do colesterol (Graham *et al.*, 2007). Desta maneira, cães com hipotireoidismo primário apresentam hipercolesterolemia (Tian *et al.*, 2010)

O diabetes mellitus é caracterizado pela redução na produção de insulina e/ou na resistência de sua ação nos tecidos-alvo, o que acarreta distúrbios relacionado ao metabolismo da glicose, proteínas e lipídios (Nelson, 2001). A hiperglicemia gerada pela insuficiência insulínica ultrapassa o limiar renal de reabsorção de glicose, gerando glicosúria, diurese osmótica e todos os sinais clínicos clássicos relacionados à estas alterações, como a poliúria, polidipsia, polifagia e a perda de peso (Tharll, 2014).

Em cães e gatos, o diabetes mellitus pode ser classificado como tipo deficiente em insulina e tipo resistente à insulina (Nelson, 2001). O tipo deficiente em insulina ocorre quando, de forma imunomediada ou idiopática, existe perda ou destruição das células beta-pancreáticas e, conseqüentemente, a redução ou ausência completa da produção de insulina, associado ou não a dislipidemias, incluindo hipertrigliceridemia, resultando na apresentação de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) e colesterol em altas concentrações a nível sérico (Tharll, 2014). Já o tipo resistente à insulina, se trata de uma

resposta insulínica à hiperglicemia ineficiente que a esperada fisiologicamente, podendo indicar uma diminuição na competência de produção de insulina e/ou uma resposta tecidual deficiente ou dificultada, assim dizendo, resistência insulínica (Brunetto *et al.*, 2011).

A insulina é responsável por regular o armazenamento de gordura nos adipócitos e inibir a lipase sensível a hormônio, entretanto, na ausência ou deficiência da insulina, observa-se um aumento na lipólise e uma redução na síntese de triglicerídeos pelos adipócitos, o que leva à elevação da concentração de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) na circulação. Esse processo ocorre devido à maior atividade da lipase sensível a hormônios nos adipócitos, enzima que degrada os triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, promovendo a liberação de AGCL na corrente sanguínea (Bailhache *et al.*, 2003). Além disso, a resistência à insulina compromete a absorção de glicose pelos adipócitos, diminuindo a produção de glicerol-1-fosfato, essencial para a formação de triglicerídeos a partir dos AGCL (Graham *et al.*, 2007). Como consequência, os AGCL são liberados na circulação e captados pelos hepatócitos, onde são convertidos em triglicerídeos e secretados como VLDL. No entanto, quando a quantidade de AGCL ultrapassa a capacidade hepática de metabolizá-los via VLDL ou pelo ciclo do ácido tricarbóxico, o excesso de acetil-CoA é direcionado para a síntese de corpos cetônicos, contribuindo para o desenvolvimento da cetoacidose (Nelson, 2001). Adicionalmente, pode-se observar hipercolesterolemia nos pacientes diabéticos, uma vez que os receptores hepáticos de LDL, cuja atividade é regulada pela insulina, têm sua função reduzida na ausência ou deficiência desse hormônio, prejudicando a captação de LDL e elevando sua concentração circulante. (Tharll, 2014; Zicker *et al.*, 2000).

O hipercortisolismo, conhecido como síndrome de Cushing, é uma endocrinopatia que engloba anormalidades clínicas, hematológicas e bioquímicas relacionadas ao aumento crônico da produção/administração de glicocorticoides (doença espontânea ou iatrogênica, respectivamente) (Nelson, 2001). Nesse distúrbio, o aumento dos lípides na circulação ocorre pela regulação negativa dos receptores de LDL em face de elevadas concentrações de glicocorticoides e pela redução da absorção hepática de LDL plasmático consequente à diminuição da eliminação biliar de esteroides (Barrie, *et al.*, 1993). Além disso, a hiperlipidemia também pode ser consequência da resistência à insulina, já que o cortisol exerce uma ação antagonista à desse hormônio, interferindo em sua atividade

metabólica (podendo inclusive ocasionar o diabetes mellitus secundária) (Konig *et al.*, 2021).

3.3. Complicações clínicas

Há estudo que indicam que a hipertrigliceridemia pode ser um fator predisponente importante para o desenvolvimento de pancreatite em cães (Xenoulis *et al.*, 2010). Além disso, estudos clínicos com diferentes abordagens metodológicas confirmam esse risco aumentado, especialmente em cães da raça Schnauzer Miniatura, que parecem ter maior predisposição à condição (Hess *et al.*, 1998).

Um desses estudos demonstra que cães com pancreatite apresentam uma maior incidência de hipertrigliceridemia em comparação com cães saudáveis. Esse achado reforça a hipótese de que níveis elevados de triglicerídeos podem não ser apenas uma consequência da pancreatite, mas também um fator predisponente para o desenvolvimento da doença (Xenoulis *et al.*, 2011). No entanto, essa relação ainda precisa ser mais bem compreendida, especialmente em outras raças além do Schnauzer Miniatura, uma vez que a associação é sugerida, mas ainda não está completamente estabelecida na literatura (Xenoulis; Steiner, 2015).

A relação importante entre a hiperlipidemia e desordens na vesícula biliar dos cães foi relatada em um estudo, onde observaram portadores de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia tinham cerca de três vezes mais chance de desenvolver mucocele de vesícula biliar do que cães saudáveis (Kutsunai *et al.*, 2014).

O excesso de lipídios poderia afetar a vesícula e a hiperlipidemia pode causar distensão do órgão, favorecendo o acúmulo de bile e o surgimento de doenças biliares (Villm *et al.*, 2013). Além disso, estudos também associaram os altos níveis de colesterol e triglicerídeos com maior risco de formação de cálculos biliares (litíase), lesões no fígado e colestase, especialmente em Schnauzer Miniatura, mesmo quando aparentemente saudáveis (Lee *et al.*, 2017).

É importante destacar que, embora os cães apresentem uma resistência fisiológica à aterosclerose devido às particularidades do seu metabolismo lipídico — como a menor expressão da enzima CETP, responsável pela transferência de ésteres de colesterol da HDL para LDL/VLDL —, o que resulta em maior concentração de HDL e menor risco de

formação de placas ateroscleróticas, alguns estudos experimentais e clínicos já relataram casos dessa condição na espécie canina, como exemplo, o estudo de Hess (2003) demonstrou uma associação pós-morte entre aterosclerose e doenças endócrinas como diabetes mellitus e hipotireoidismo em cães, ressaltando que, mesmo com essa resistência, fatores metabólicos e patológicos podem favorecer a ocorrência da aterosclerose na espécie. Isso demonstra que, apesar da proteção metabólica natural, a aterosclerose pode ocorrer em determinadas situações (Mahley *et al.*, 1977; Liu *et al.*, 1986).

Além disso, a hiperlipidemia pode causar alterações oculares, incluindo lipemia retinal e ceratopatia lipêmica (Crispin, 1993). No Schnnauzer Miniatura, por exemplo, já foi descrita a formação de xantogranulomas intraocularna presença de hipertrigliceridemia (Zafross; Dubielzig, 2007). Do mesmo modo, quadros mais graves, a hiperlipidemia pode ser possível causa de convulsões e outros sinais neurológicos (Bodkin, 1992).

4. DIAGNÓSTICO DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS

A hiperlipidemia de origem pós-prandial é considerada fisiológica, sendo geralmente resolvida dentro de um intervalo de 7 a 12 horas após a ingestão alimentar (Whitney *et al.*, 1993).

Sobre os achados laboratoriais de rotina das endocrinopatias, que podem ser por meio de hemograma, enzimas hepáticas, lipidograma, urinálise (Whitney *et al.*, 1993).

No diabetes mellitus, as principais alterações laboratoriais incluem hiperglicemia persistente, geralmente acima de 200 mg/dL, e glicosúria, que são fundamentais para o diagnóstico da doença (Whitney *et al.*, 1993). Além disso, podem ser observadas elevações nas enzimas hepáticas, como fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT), bem como hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia. Outros achados incluem densidade urinária reduzida (<1,025) e presença de cetonas na urina (cetonúria), o que sugere evolução para cetoacidose diabética, especialmente em casos descompensados (Xenoulis; Steiner, 2015).

No hipotireoidismo, a alteração laboratorial mais frequentemente identificada é a hipercolesterolemia, caracterizada tanto por aumento do colesterol quanto dos

triglicerídeos séricos (Graham et al., 2007). Hematologicamente, é comum a presença de anemia normocítica normocrômica, reflexo da diminuição do metabolismo basal.

Enzimas hepáticas como gama-glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) também podem apresentar leve aumento, sem necessariamente indicar lesão hepática primária (Nelson, 2001).

Já no hipercortisolismo, ou síndrome de Cushing, destacam-se como achados laboratoriais típicos a elevação da atividade da isoenzima esteroide-induzida da FA, acompanhada frequentemente por trombocitose e linfopenia. Podem ainda estar presentes os demais elementos do leucograma de estresse: neutrofilia sem desvio à esquerda, monocitose e eosinopenia. Outros achados comuns incluem hiperlipidemia (com aumento de triglicerídeos e/ou colesterol) e diminuição da densidade urinária, reflexo da ação dos glicocorticoides na capacidade de concentração renal (Crivellenti; Crivellenti, 2015).

A avaliação detalhada do colesterol, triglicérides e das lipoprotéínas, aliada a exames hormonais específicos, é fundamental para o diagnóstico de endocrinopatias que contribuem para a hiperlipidemia em cães (Xenoulis; Steiner, 2015). Estudos demonstram que a hipercolesterolemia é prevalente em 91% dos cães com hipotireoidismo, 85% com diabetes mellitus e 81% com hipercortisolismo (Graham *et al.*, 2007). Além disso, análises lipidômicas revelaram que cães com hipotireoidismo apresentam alterações mais pronunciadas no perfil lipídico, incluindo aumento de ceramidas e lisofosfolípidios, indicando um perfil mais aterogênico em comparação com cães com hipercortisolismo (Sieber Rucksthul, *et al.*, 2022).

5. TRATAMENTO DAS HIPERLIPIDEMIAS ENDÓCRINAS

5.1. Manejo dietético

O controle das dislipidemias exige uma abordagem cuidadosa, que normalmente começa com ajustes na alimentação e, se necessário, inclui o uso de medicamentos (Rogers, 1977; Johnson, 2005).

O manejo nutricional em cães diagnosticados com hiperlipidemia primária deve ocorrer, de forma contínua, com uma dieta com teor reduzido de gordura durante toda a vida (Xenoulis; Steiner, 2015). Já nos casos de hiperlipidemia secundária que persiste mesmo após o tratamento da condição de base, recomenda-se a adoção de uma dieta

igualmente pobre em gorduras, ajustada conforme os resultados obtidos em exames de acompanhamento e a resposta clínica observada no controle da doença subjacente (Borin-Crivellenti *et al.*, 2021).

Apesar da escassez de estudos científicos mais amplos sobre o uso de dietas caseiras com baixo teor de gordura, a prática clínica tem mostrado que elas podem ser bastante eficazes no controle da hiperlipidemia em cães (Trevizan *et al.*, 2009). É importante lembrar que oferecer restos de comida ou petiscos não se enquadra como uma dieta caseira adequada e ao formular esse tipo de alimentação, é essencial garantir que todos os nutrientes estejam presentes em quantidades equilibradas, respeitando a restrição de gordura sem comprometer a saúde do animal (Xenoulis; Steiner, 2015).

Sabe-se que a presença de fibras na dieta pode trazer benefícios importantes no controle da hiperlipidemia (De Marco, 2015). Isso porque elas têm a capacidade de se ligar aos ácidos biliares no intestino, favorecendo sua eliminação pelas fezes, assim, como resultado, menos ácidos biliares retornam ao fígado, estimulando o organismo a converter mais colesterol hepático em novos ácidos biliares, o que reduz a quantidade de colesterol dentro das células hepáticas (Ford *et al.*, 2010). Essa redução, leva um aumento na expressão dos receptores de LDL no fígado, facilitando a remoção dessa lipoproteína da circulação sanguínea (De Marco, 2015).

Estudos indicam que a substituição de ingredientes como o milho por fontes alternativas de amido, como a ervilha e a cevada, em dietas formuladas para o controle lipídico, pode contribuir de maneira significativa para a redução das concentrações plasmáticas de colesterol e triglicerídeos, tanto em jejum quanto após a alimentação (Teixeira *et al.*, 2008). Embora ainda não haja um consenso científico quanto ao tempo exato necessário para a normalização desses parâmetros bioquímicos após a introdução de uma dieta com essas características, relatos clínicos e experiências práticas sugerem que um período aproximado de dois a três meses costuma ser suficiente para alcançar respostas clínicas satisfatórias (Xenoulis *et al.*, 2020).

Quando o tratamento da condição de base ou as mudanças na alimentação não são suficientes para reduzir ou normalizar os níveis de triglicerídeos e colesterol, a introdução de medicamentos se torna uma alternativa necessária para ajudar no controle do quadro clínico (Borin-Crivillenti *et al.*, 2021).

5.2. Terapia Medicamentosa

5.2.1. Omega-3

Os ácidos graxos da família ômega-3, especialmente o eicosapentaenoico (EPA) e o docosa-hexaenoico (DHA), amplamente encontrados em óleos de peixes marinhos, vêm sendo estudados por seu potencial terapêutico no manejo da hiperlipidemia em cães (Toth *et al.*, 2009). Esses compostos pertencem ao grupo dos ácidos graxos poli-insaturados e atuam por meio de mecanismos complexos, que envolvem desde a modulação de fatores de transcrição ligados à síntese de gordura até a ativação da lipoproteína lipase, enzima essencial na quebra dos triglicerídeos circulantes (Watts; Karpe, 2011).

A suplementação com ômega-3 pode promover reduções significativas nos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol em cães, especialmente quando associada a dietas com teor reduzido de gordura (Le Blanc *et al.*, 2005). Estudo realizado com a dose média de 104,6 mg/kg de EPA + DHA resultou em quedas consideráveis das concentrações plasmáticas desses lipídeos ao longo de 90 dias (De Albuquerque *et al.*, 2021).

As dosagens utilizadas na prática clínica podem variar, sendo relatadas faixas que vão de 50 até 220 mg/kg de peso corporal por dia (Lenox; Bauer, 2013). No entanto, não há um consenso claro na literatura quanto à dose ideal, e, em alguns casos, pode ser necessário ultrapassar as recomendações usuais para alcançar os efeitos desejados (Scardino *et al.*, 2002). O National Research Council (NRC) dos Estados Unidos, estabeleceu como limite máximo seguro para cães a ingestão combinada de EPA e DHA de até 370 mg por quilo elevado a 0,75 (Soong *et al.*, 1972). Apesar disso, a suplementação costuma ser bem tolerada, embora alguns efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais, retardo na cicatrização de feridas, ganho de peso e odor corporal característico de peixe (De Albuquerque *et al.*, 2021; Xenoulis; Steiner, 2015).

5.2.2. Fibratos

Os fibratos são agentes hipolipemiantes que atuam por meio da ativação dos receptores nucleares conhecidos como PPAR- α (receptores ativados por proliferadores de peroxissomos-alfa), os quais desempenham um papel central na regulação do metabolismo lipídico (Gervois *et al.*, 2000). A ativação desses receptores resulta na intensificação da lipólise mediada por lipoproteínas, inibição da síntese hepática de

triglicerídeos e diminuição da produção de VLDL (Martinez, 2004). Além disso, favorece o catabolismo dos ácidos graxos livres e melhora o perfil lipídico ao aumentar a afinidade das partículas de LDL por seus receptores hepáticos, promovendo sua remoção e, conseqüentemente, estimulando a formação de HDL (Florentin, 2008). A prescrição de fibratos geralmente é indicada nos casos de dislipidemias moderadas a intensas. Algumas literaturas recomendam, inicialmente, o tratamento da enfermidade de base e o monitoramento da dislipidemia; caso esta persista, considera-se então a introdução de agentes hipolipemiantes como os fibratos (Xenoulis; Steiner, 2015).

Dentre os fibratos mais utilizados na clínica veterinária estão o bezafibrato, o fenofibrato, ciprofibrato e, ocasionalmente, a gemfibrozila (Miceli *et al.*, 2021). Embora esta última seja amplamente utilizada em humanos, sua eficácia e segurança em cães ainda não são bem estabelecidas (Munro *et al.*, 2021). Estudos iniciais demonstraram que a administração de gemfibrozila em cães na dose de 10 mg/kg duas vezes ao dia pode reduzir os níveis de triglicerídeos, mas a resposta terapêutica é variável, especialmente em casos de hiperlipidemia primária (Beggs *et al.*, 1999).

Em contrapartida, o bezafibrato tem se mostrado mais promissor em estudos conduzidos com cães (Serisier, 2006). Em um estudo, envolvendo cães com hiperlipidemia primária e secundária, a administração diária de 4 a 10 mg/kg por 30 dias promoveu uma queda significativa nos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol, alcançando normalização em mais de 90% dos casos para triglicerídeos e em cerca de 68% para colesterol, sem relatos de efeitos adversos (De Marco *et al.*, 2017).

De maneira semelhante, o fenofibrato também apresentou resultados satisfatórios em diferentes estudos, com doses variando entre 2,2 e 13,5 mg/kg por dia, contribuindo para a normalização dos parâmetros lipídicos em cães com hipertrigliceridemia experimental ou espontânea (Munro *et al.*, 2021). Em outro estudo, o fenofibrato mostrou capacidade de reduzir triglicerídeos em cães com resposta incompleta ao manejo nutricional (Miceli *et al.*, 2021).

O ciprofibrato, foi avaliado quanto à sua eficácia no tratamento da hipertrigliceridemia em um estudo com 21 cães com níveis elevados de triglicerídeos (acima de 500 mg/dL) foram tratados com ciprofibrato durante um período de dois meses (González *et al.*, 2023). Ao final do tratamento, observou-se uma redução significativa nas concentrações séricas de triglicerídeos, com os valores médios caindo de 621 mg/dL

para 136 mg/dL, sem relato de efeitos adversos durante o acompanhamento, indicando que o ciprofibrato é uma opção para o controle da dislipidemia em cães, especialmente naqueles com hipertrigliceridemia primária.

Apesar dos bons resultados, é fundamental monitorar regularmente os níveis de triglicerídeos e o funcionamento hepático durante o uso desses fármacos, considerando que, em humanos, os fibratos estão relacionados a possíveis alterações hepáticas e musculares (Florentin, 2008). Em cães, os efeitos adversos descritos até o momento são geralmente leves, como alterações no trato gastrointestinal e comportamento mais tranquilo (Munro *et al.*, 2021)

5.2.3. Niacina

A niacina, também conhecida como vitamina B3, tem sido utilizada no tratamento das dislipidemias em humanos por anos, especialmente por sua capacidade de modificar de forma abrangente o perfil lipídico (Kashyap *et al.*, 2002). Seu mecanismo de ação envolve a inibição da mobilização de ácidos graxos livres pelos adipócitos e a supressão da atividade de enzimas como a diacilglicerol aciltransferase (DGAT) e a lipase sensível a hormônios (Watts; Karpe, 2011). Essas ações combinadas contribuem para a redução dos níveis séricos de triglicerídeos e do colesterol LDL (Mckenney, 2004).

Embora sua eficácia esteja bem documentada na medicina humana, o uso da niacina na clínica veterinária ainda carece de evidências robustas (Xenoulis; Steiner, 2015). Há relatos limitados de sua aplicação em cães com hipertrigliceridemia primária, nos quais foram observadas reduções significativas nas concentrações lipídicas (Xenoulis *et al.*, 2008). Ainda assim, os estudos clínicos em animais são escassos, e as informações disponíveis sobre segurança, eficácia e dosagem ideal são limitadas (Kashyap *et al.*, 2002).

As doses comumente recomendadas para cães variam entre 50 e 200 mg por dia, sendo que tanto os benefícios terapêuticos quanto os efeitos colaterais tendem a ser proporcionais à quantidade administrada (Mckenney, 2004). Por esse motivo, é prudente iniciar o tratamento com doses baixas, ajustando gradualmente de acordo com os resultados clínicos e laboratoriais (Xenoulis; Steiner, 2015). Entre os possíveis efeitos adversos associados à niacina em cães estão reações cutâneas como eritema, prurido e

sensação de calor, além de complicações mais graves, como hepatotoxicidade e miotoxicidade, especialmente em casos de uso prolongado ou em doses elevadas (Watts; Karpe, 2011). Pacientes diabéticos também merecem atenção especial, já que a niacina pode elevar os níveis de glicose no sangue (Xenoulis *et al.*, 2008). Dessa forma, é essencial monitorar periodicamente as enzimas hepáticas e o metabolismo glicídico durante a terapia, garantindo a segurança do paciente ao longo do tratamento (Mckenney, 2004).

5.2.4. Fitoesteróis

Os fitoesteróis são compostos naturais presentes em vegetais que possuem estrutura química semelhante à do colesterol, embora com algumas diferenças, como a presença de cadeias laterais específicas em sua composição (Brufau *et al.*, 2008). Nas plantas, eles desempenham funções biológicas análogas ao colesterol nos animais, estando envolvidos na manutenção da integridade e fluidez das membranas celulares (Ikeda; Sugano, 1993).

O principal interesse clínico dos fitoesteróis está na sua capacidade de reduzir a absorção intestinal do colesterol (Christiansen *et al.*, 2001). Esse efeito ocorre por meio de mecanismos como a competição com o colesterol por espaço nas micelas mistas — estruturas responsáveis pela emulsificação e transporte de lipídios no intestino — e pela coprecipitação, dificultando a incorporação do colesterol ao processo de absorção entérica (Ras *et al.*, 2014). Como resultado, observa-se uma diminuição nos níveis de LDL, considerado um fator de risco para diversas doenças cardiovasculares, tanto em humanos quanto potencialmente em cães (Hess, 2003; Ikeda; Sugano, 1993).

Em humanos, os fitoesteróis são amplamente utilizados como agentes hipolipemiantes, com estudos demonstrando que doses mais elevadas estão associadas à melhora da razão entre o colesterol total e o HDL, reforçando sua utilidade no manejo da hipercolesterolemia (Brufau *et al.*, 2008). Embora a literatura em medicina veterinária ainda seja limitada, um estudo piloto envolvendo cães Beagle saudáveis demonstrou que a suplementação oral de 650 mg de fitoesteróis, administrada duas vezes ao dia com a alimentação, foi capaz de aumentar a relação HDL/LDL, mesmo sem causar alterações significativas nos níveis totais de colesterol e triglicerídeos. Tais resultados sugerem um possível benefício na modulação do perfil lipídico em cães, de forma semelhante ao que se observa em humanos, no entanto, embora tenha ausência de efeitos colaterais relatados

nesse estudo, é importante considerar que os dados disponíveis se referem a animais saudáveis (Borin-Crivellenti *et al.*, 2021).

Ainda não se sabe ao certo se os mesmos efeitos e a segurança se aplicam a cães com dislipidemias secundárias a doenças endócrinas, como diabetes mellitus, hipotireoidismo ou hipercortisolismo (Christiansen *et al.*, 2001). Por isso, são necessários mais estudos clínicos com cães portadores dessas condições, a fim de confirmar a eficácia e avaliar os riscos do uso prolongado dos fitoesteróis nesses pacientes (Brufau *et al.*, 2008).

5.2.5. Estatinas

As estatinas, amplamente utilizadas na medicina humana como primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia, atuam por meio da inibição reversível da enzima HMG-CoA redutase, responsável por uma etapa chave na síntese endógena de colesterol (Baigent *et al.*, 2005). Essa classe de medicamentos tem como principal efeito a redução dos níveis de colesterol LDL, com impacto mais discreto sobre os triglicerídeos (Watts; Karpe, 2011). Em humanos devido à sua alta eficácia, as estatinas são frequentemente prescritas em casos de dislipidemias, especialmente quando há risco cardiovascular associado (Florentin, 2008).

Do ponto de vista químico, as estatinas podem ser classificadas como hidrofílicas (ex.: pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina), lipofílicas (ex.: sinvastatina, lovastatina) ou de perfil misto (ex.: atorvastatina) (Tenenbaum; Fisman, 2012). Essa diferenciação influencia na distribuição e metabolismo do fármaco, o que pode ser relevante ao considerar o uso em diferentes espécies (Tiwari; Khokar, 2014).

Na clínica veterinária, o uso de estatinas é bastante limitado, sendo reservado para casos de hipercolesterolemia grave e persistente, geralmente quando outras abordagens terapêuticas não apresentaram resultados satisfatórios (Briand *et al.*, 2006). Estudos realizados com cães demonstraram que a atorvastatina, na dose de 5 mg/kg/dia por seis semanas, e a sinvastatina, a 1 mg/kg/dia, foram eficazes na redução dos níveis séricos de colesterol e, em menor grau, de triglicerídeos, sem ocorrência de efeitos adversos significativos nos protocolos utilizados (De Marco; Noronha, 2009). No entanto, a ausência de dados farmacocinéticos específicos para cães e o fato de as doses serem extrapoladas da medicina humana reforçam a necessidade de cautela (Walsh *et al.*, 1996).

Apesar de sua utilidade em situações específicas, as estatinas apresentam um perfil de segurança que exige atenção (Herron *et al.*, 2015). Em humanos, estão associadas a efeitos adversos como miopatia, rabdomiólise e hepatotoxicidade (Xenoulis; Steinert 2015). Em cães, embora não haja confirmação de hepatotoxicidade de forma ampla, estudos sugerem que a elevação das enzimas hepáticas, como ALT e fosfatase alcalina, pode ocorrer durante o uso prolongado (Florentin, 2008). Tal risco é maior em animais com doenças hepáticas concomitantes, como esteatose hepática, comum em pacientes com hipertrigliceridemia (De Marco; Noronha, 2009).

5.2.6. Ezetimiba

A ezetimiba é um agente farmacológico reconhecido por sua elevada capacidade de inibir a absorção intestinal de colesterol (Van Heek *et al.*, 2000). Após administração oral, o fármaco é prontamente internalizado pelas células do intestino, onde passa por um processo de modificação química chamado glucuronidação, originando um metabólito ativo (Davis *et al.*, 2001). Esse metabólito, após ser absorvido e transportado ao fígado, retorna ao intestino, fixando-se à borda dos enterócitos e inibindo a entrada de colesterol no organismo (Van Heek *et al.*, 2001).

Esse mecanismo resulta em uma expressiva redução dos níveis de colesterol circulante, sem interferir na absorção de outros nutrientes essenciais, como triglicerídeos, hormônios esteroides, vitaminas lipossolúveis (A e D) e ácidos biliares (Davis *et al.*, 2001). Estudos experimentais em cães demonstraram que a administração oral da ezetimiba, em diferentes dosagens, promove uma redução dose-dependente do colesterol plasmático induzido pela dieta, sendo que a dose eficaz para inibir 50% do aumento induzido de colesterol foi estimada em 0,007 mg/kg/dia (Van Heek *et al.*, 2000). Adicionalmente, a combinação da ezetimiba com estatinas demonstrou uma eficácia superior em comparação ao uso isolado de qualquer uma das substâncias (Van Heek *et al.*, 2001). Segue abaixo, tabela de medicamentos e suas doses, conforme literatura.

TABELA – Fármacos utilizados no controle das dislipidemias em cães, com respectivas posologias descritas na literatura.

Medicamentos	Doses via oral
--------------	----------------

Ômega	104,6 mg/kg de EPA + DHA - sendo 58,8 mg/kg de EPA e 45,4 mg/kg de DHA, SID (Albuquerque <i>et al.</i> , 2021).
Fibrato	Bezafibrato: 4–10 mg/kg, SID (De Marco <i>et al.</i> , 2017). Gemfibrozila: 10 mg/kg, BID (De Marco <i>et al.</i> , 2017). Fenofibrato: 10 mg/kg, SID (Miceli <i>et al.</i> , 2021); 6,4 mg/kg, SID (variação entre 2,2 e 13,5 mg/kg) (Munro <i>et al.</i> , 2021).
Niacina	50 a 200 mg, SID (Xenoulis; Steinert, 2015).
Estatina	Atorvastatina: 5 mg/kg, SID (Briand <i>et al.</i> , 2006). Sinvastatina: 1 mg/kg, SID (De Marco; Noronha, 2009).
Fitoesteróis	650 mg por animal, BID, com o alimento (Borin-Crivellenti <i>et al.</i> , 2021)
Ezetimiba	0,007 mg/kg, SID (Davis <i>et al.</i> , 2001).

6. CONCLUSÃO

As hiperlipidemias endócrinas em cães, associadas a distúrbios hormonais, podem resultar em complicações significativas. O diagnóstico precoce e o manejo adequado são essenciais, envolvendo o controle da doença subjacente, modificações dietéticas específicas e, quando necessário, o uso de agentes hipolipemiantes. As principais opções farmacológicas incluem fibratos, ezetimiba, niacina, estatinas, ômega-3 e fitoesteróis, com diferentes mecanismos e uso em casos refratários à dieta. Contudo, a falta de estudos específicos para cães impede a padronização de protocolos, exigindo tratamento individualizado e monitoramento contínuo. Apesar dos avanços, é necessário ampliar as pesquisas para garantir segurança, eficácia e melhores resultados terapêuticos.

7. REFERÊNCIAS

- 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.
- BAILHACHE E, NGUYEN P, KREMPF M, SILIART B, MAGOT T, OUGUERRAM K. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. **Metabolism**. v. 52, n. 5, p. 559-564, 2003.
- 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 JE. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 224, n. 5, p. 668-675, 2004.
- 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). **British journal of clinical pharmacology**, 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.
- BORIN-CRIVELLENTI, S. et al. Effect of phytosterols on reducing low-density lipoprotein cholesterol in dogs. **Domest Anim Endocrinol**, [S.l.], v. 76, p. 106610, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.domaniend.2021.106610. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607308>. Acesso em: 10 abr. 2025.
- 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.
- BRUNETTO, M. A. et al. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. **Ciência Rural**, v. 41, p. 266-271, 2011.

CHRISTIANSEN L, et al. Phase behaviour of b-sitosterol-cholesterol and bsitostanolcholesterol co-precipitates. **Stp Pharma Sciences** 2001; 11:167-73.

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

CRIVELLENTI, L. Z.; CRIVELLENTI, S. B. Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. 2. ed. São Paulo: **MedVet**, 2015. 840 p. ISBN 978-85-62451-36-2.

DAVIS JUNIOR, H. R. et al. The synergistic hypocholesterolemic activity of potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3methylglutaryl 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.; 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.

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.

FLORENTIN M, et al. Fibrate associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. **Current pharmaceutical design**, 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.

GRAHAM P. et al. Lymphocytic thyroiditis. **The veterinary clinics of North America: Small animal practice**. v. 31, n. 5, p. 915-933, 2001.

GRAHAM PA, REFSAL KR, NACHREINER RF. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **The Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 37, n.4, p. 617-631, 2007.

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

GONZÁLEZ, F. et al. Use of ciprofibrate in dogs with hypertriglyceridemia. **Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research**, v. 12, n. 1, p. 24–27, 2023. DOI: 10.15406/jdvar.2023.12.00318.

GUYARD-DANGREMONT, V. et al. Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species: Relation to atherogenesis susceptibility. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, v. 120, n. 3, p. 517–525, 1998. DOI: 10.1016/S0305-0491(98)10038-X.

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.

HESS, R. S. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 4, p. 489–494, 2003. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02469.x.

IKEDA I.; SUGANO M. Some aspects of mechanism of inhibition of cholesterol absorption by b-sitosterol. **Biochimica et biophysica acta**1993; 732:651-8.

JOHNSON, M. C. (2005). Hyperlipidemia disorders in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, 27, 361–364.

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.

KONIG, Horst E.; LIEBICH, Hans-Georg. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. Porto Alegre - Brasil: Grupo A, 2021. E-book. ISBN 9786558820239.

Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558820239/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

KRIMBOU, L.; MARCIL, M.; GENEST, J. New insights into the biogenesis of human high-density lipoproteins. **Current opinion in lipidology.**, v. 17, n. 3, p. 258-267, 2006.

KUTSUNAI, M. et al. Association between gall bladder mucocoele and hyperlipidemia in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 76, n. 6, p. 763–767, 2014. DOI: doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.019.

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.

LENOX CE., BAUER JE. Potential adverse effects of omega-3 Fatty acids in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**. 2013 Mar-Apr;27(2):217-26. doi: 10.1111/jvim.12033. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23323770.

LIMA, E. S., COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 42, n. 3, p. 169-178, junho 2006.

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.

MCKENNEY J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. **Archives of internal medicine**. 2004; 164:697-705.

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

MOONEY CT. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. **New Zealand veterinary journal**. v. 59, n. 3, p. 105-114, 2011.

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, RW.; COUTO CG. 2001. Medicina interna de pequenos animais. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, 635-777p.

PANCIERA, D. L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987–1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 204, n. 5, p. 761–767, 1994. Disponível em:

<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/204/5/javma.1994.204.05.761.xml>.

Acesso em: 10 abr. 2025.

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. 3238, 2010.

RADER, D. J. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. **The Journal of clinical investigation**., v. 116, n. 12, p. 3090-3100, 2006.

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

ROGERS, W. A. (1977) Lipemia in the dog. **Veterinary Clinics of North America** 7, 637-647.

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.

SIEBER-RUCKSTUHL, N. S. et al. Serum lipidome signatures of dogs with different endocrinopathies associated with hyperlipidemia. **Metabolites**, Basel, v. 12, n. 4, p. 306, 30 mar. 2022. DOI: 10.3390/metabo12040306. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9031822>. Acesso em: 10 abr. 2025.

SOONG, C.S. et al. Hydroxy fatty acids in human diarrhea. **Gastroenterology**, v. 63, n. 5, p. 748–757, 1972.

TEIXEIRA, Fabio Alves et al. Substituição do milho por ervilha e cevada na dieta de cães diabéticos minimiza a hiperlipidemia. 2018, Anais. [Campinas]: **CBNA - Colégio Brasileiro de Nutrição Animal**, 2018. Acesso em: 13 abr. 2025.

TENENBAUM, A., FISMAN, E. Z. (2012) Fibrates are an essential part of modern antidyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. **Cardiovascular Diabetology** 11, 125.

TIAN L, SONG Y, XING M, ZHANG W, NING G, LI X, YU C, QIN C, LIU J, TIAN X, SUN X, FU R, ZHANG L, ZHANG X, LU Y, ZOU J, WANG L, GUAN Q, GAO L, ZHAO J. A novel role for thyroid-stimulating hormone: Up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase expression. Through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. **Hepatology**. v. 52, n. 4, p. 1401-1409, 2010.

TIWARI, R. K.; KHOKHAR, A. R. Statins in therapy: Understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 85, p. 668–686, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523414007727>. Acesso em: 25 abr. 2025.

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.

TREVIZAN, L.; KESSLER, A. M. Lipídeos na nutrição de cães e gatos: metabolismo, fontes e uso em dietas práticas e terapêuticas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, p. 15-25, 2009.

TSUTSUMI K, HAGI A, INOUE Y. The Relationship between Plasma High Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity in Six Species of Healthy Experimental Animals. **Biological & pharmaceutical bulletin**. v. 24, n. 5, p. 579-581, 2001.

VAN HEEK, M. et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. **British journal of pharmacology**, 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. **British journal of pharmacology**, 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. **Toxicologic Pathology**, v. 24, n.4, p. 468-477, 1996.

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. 350356, 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, SUCHODOLSKI J, LEVINSKI M, STEINER J. Investigation of Hypertriglyceridemia in Healthy Miniature Schnauzers. **Journal of veterinary internal medicine**. v. 21, n. 6, p. 1224-1230, 2008.

XENOULIS, P. G., STEINER, J. M. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **Veterinary Journal**, 183(1), 12–21. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.10.011.

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.

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. Hiperlipidemia canina. **Journal Small Animal Practice**. Outubro de 2015; 56(10):595-605. DOI: 10.1111/jsap.12396. PMID: 26456868.

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.

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

ZICKER SC. et al. Endocrine and lipid disorders, in Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P (eds): **Small Animal Clinical Nutrition**, ed 4. Topeka, KS, Mark Morris Institute, Walsworth Publishing, 2000, pp 869–881).