

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**FUNÇÃO RENAL E HEPÁTICA DE CADELAS ADULTAS
SUBMETIDAS A PROGRAMAS DE GANHO E PERDA DE PESO**

Brunno Medeiros dos Santos

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Naida Cristina Borges

GOIÂNIA
2008

BRUNNO MEDEIROS DOS SANTOS

**FUNÇÃO RENAL E HEPÁTICA DE CADELAS ADULTAS
SUBMETIDAS A PROGRAMA DE GANHO E PERDA DE PESO**

Dissertação apresentada para obtenção do título
de mestre em Ciência Animal junto à Escola de
Veterinária da Universidade Federal de Goiás

Área de concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Naida Cristina Borges

Comitê de orientação:

Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda Soares Fioravanti

Prof^a. Dr^a. Rosângela de Oliveira Alves

GOIÂNIA
2008

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(GPT/BC/UFG)

Santos, Brunno Medeiros dos
S237f Função renal e hepática de cadelas adultas submetidas a programa de ganho e perda de peso [manuscrito] / Brunno Medeiros dos Santos. – 2009.

xiii,64 f. : il., figs., tabs., qds.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Nadia Cristina Borges; Co-Orientadoras: Prof^ª. Dr^ª. Maria Clorinda Soares Fioravanti, Prof^ª. Dr^ª. Rosângela de Oliveira Alves.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária, 2009.

Bibliografia: f. 51-64.

Inclui figuras, quadros tabelas e de abreviaturas.
Anexos.

1. Cães – Obesidade 2. Sangue - Bioquímica veterinária 3. Rins – Fisiologia – Cães 4. Nutrição animal I. Título.

CDU: 619:636.7:612.46

BRUNNO MEDEIROS DOS SANTOS

Dissertação defendida em 21/11/2008 pela Banca Examinadora constituída pelos professores:

Prof^a. Dr^a. Naida Cristina Borges – EV/ UFG
(ORIENTADORA)

Prof. Dr. Dirson Vieira – EV/UFG
(MEMBRO)

Prof. Dr. Ricardo Souza Vasconcellos
(MEMBRO)

Dedico à meus pais Antônio Medeiros de Oliveira e Maria Madalena dos Santos Medeiros, por terem me propiciado terreno tão sólido, permitindo o direcionamento dos meus esforços à realização deste sonho.

Ofereço à minha irmã, Uliana Medeiros dos Santos, que, vindo em trajetória semelhante, me recobria de ânimo ao ver seu entusiasmo com as descobertas da ciência. À minha namorada, Maria Lubélia, que me acolheu e incentivou à luta, em particular nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** pela benção da saúde e da família;

Aos colegas de experimento, mestrandos Rogério de Oliveira Costa e Andréa Cintra e à doutoranda Patrícia Lorena, com os quais foram mais proveitosos os recursos investidos e mais amenas as batalhas do dia-dia;

Ao técnico do Laboratório de Patologia Clínica do HV/UFG Helton Freires Oliveira, pela receptividade e orientação na realização dos testes laboratoriais;

Aos alunos da graduação que se esforçaram sobremaneira para que este projeto se concretizasse, em especial a Leila Augusta Lopes, Camille Persiano Thaís Domingos Meneses, Carlos Eduardo e Hérika Xavier;

Ao Prof Dr Adilson Donizeti Damasceno pelo incentivo à docência;

À Prof Dra Rosângela de Oliveira Alves pela presteza da orientação sempre que solicitada;

À Prof Dra Maria Clorinda Soares Fioravanti pela presença marcante nos momentos decisivos;

À Prof Dra Naida Cristina Borges, pela confiança e pelos ensinamentos, por ter feito dos meus os seus objetivos. Não me furto em registrar o quão raro é no meio acadêmico docentes de tamanha humildade e dedicação;

A equipe de profissionais da Medção Clínica Veterinária e Pet Shop, pelo profissionalismo e superação dos objetivos traçados ainda que na minha ausência, especialmente à Maria Madalena, Wellintonn Gonçalves Rodrigues da Silva, Jeovany Alencar James e Rizan dos Santos;

A todos os amigos e familiares pela torcida;

Ao apoio do Grupo VB, em particular ao Dr Ricardo Pacheco, Dr. Marcelo Pacheco e Chanterley Carvalho;

Aos todos os docentes da Escola de Veterinária pelo espírito construtivista despertado e pelos valiosos ensinamentos passados durante a graduação;

Aos animais, tão companheiros, tão autênticos, tão despretensiosos na arte de nos ensinar;

A Universidade Federal de Goiás e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária pela oportunidade.

A todos vocês meus sinceros agradecimentos!

***Quanto mais acredito na ciência, mais acredito em Deus.
O universo é inexplicável sem Deus.***

Albert Einstein
Nobel de Física - 1921

Ninguém ignora tudo, ninguém sabe tudo. Por isso, aprendemos sempre.

Paulo Freire

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Aspectos relacionados à obesidade	3
2.1.1 Definições	3
2.1.2 Características epidemiológicas	3
2.1.3 Métodos diagnósticos	5
2.1.4 Fatores predisponentes	5
2.1.5 Distúrbios conseqüentes da obesidade	7
2.1.6 Bases gerais do tratamento	9
2.2 Função renal	10
2.2.1 Obesidade e nefropatia	11
2.3 Função hepática	19
2.3.1 Obesidade e hepatopatia	20
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivos gerais	25
3.2 Objetivos específicos	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 Animais	26
4.2 Alojamentos	26
4.3 Delineamento experimental	27
4.3.1 Momentos avaliados	27
4.3.2 Grupos experimentais	27
4.4 Avaliações laboratoriais	29
4.4.1 Variáveis analisadas	29
4.4.2 Colheita e processamento das amostras	30
4.4.3 Valores de referência	32
4.5 Análise estatística	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
5.1 Ganho de peso	35
5.1.1 Avaliação da função renal	36
5.1.2 Avaliação da função hepática	39
5.2 Perda de peso	43
5.2.1 Avaliação da função renal	44
5.2.2 Avaliação da função hepática	47
6 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 – Percentual de ganho de peso dos grupos GI e GII nos momentos M0 (peso inicial) e M1 (sobrepeso máximo). Goiânia, 2008 36
- FIGURA 2 – Percentual de ganho de peso dos grupos GIII e GIV nos momentos M1 (sobrepeso máximo) e M2 (peso final). Goiânia, 2008 44

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Incidência da obesidade nas populações canina do Reino Unido, Alemanha, Áustria, Austrália, Brasil e Estados Unidos	4
QUADRO 2 - Distúrbios conseqüentes do excesso de peso e suas prevalências por categoria de ECC	8
QUADRO 3 - Momentos, grupos experimentais e tratamentos empregados em cada etapa do experimento	28
QUADRO 4 - Composição nutricional das dietas experimentais	29
QUADRO 5 - Intervalo de referência das variáveis analisadas	32

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - Médias, desvios-padrão e coeficientes de variação (%) das concentrações de uréia, creatinina, GGT na urina, densidade urinária e relação PU:CrU nos momentos M0 (peso inicial) e M1 (sobrepeso máximo) para os grupos GI (menor sobrepeso) e GII (maior sobrepeso), Goiânia, 2008 37
- TABELA 2 - Médias, desvios-padrão e coeficientes de variação (%) das concentrações de albumina, colesterol total, ALT, ALP, GGT no soro e bilirrubinas nos momentos M0 (peso inicial) e M1 (sobrepeso máximo) para os grupos GI (menor sobrepeso) e GII (maior sobrepeso), Goiânia, 2008 40
- TABELA 3 - Avaliação bioquímica renal no momento de sobrepeso máximo (M1) e ao final da perda de peso (M2) em cadelas alimentadas com dieta normocalórica (GIII) e hipocalórica (GIV) para perda de peso, com valores de médias, desvios-padrão e coeficientes de variação, Goiânia, 2008 45
- TABELA 4 - Avaliação bioquímica hepática no momento de sobrepeso máximo (M1) e ao final da perda de peso (M2) em cadelas alimentadas com dieta normocalórica (GIII) e hipocalórica (GIV) para perda de peso, com valores de médias, desvios-padrão e coeficientes de variação, Goiânia, 2008 48

LISTA DE ABREVIATURAS

ECC	escore de condição corporal
DEU	densidade específica urinária
PU:CrU	relação proteína urinária / creatinina urinária
HA	hipertensão arterial
SM	síndrome metabólica
IMC	índice de massa corporal
GES	glomerulosclerose secundária a obesidade
DC	débito cardíaco
SNAS	sistema nervoso autônomo simpático
SRAA	sistema renine-angiotensina-aldosterona
Ang II	angiotensina II
TNF- α	fator de necrose tumoral α
PAI-1	inibidor do ativador do plaminogênio 1
ECA	enzima conversora de angiotensina
AGL	ácidos graxos livres
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
SD	sorbitol desidrogenase
LD	lactato desidrogenase
GLDH	glutamato desidrogenase
ALP	fosfatase alcalina
GGT	gama-glutamilttransferase
DHGN	doença hepática gordurosa não alcoólica
EHNA	esteato-hepatite não alcoólica
HSL	lipase hormônio-sensitiva
HDL	lipoproteína de alta densidade
LDL	lipoproteína de baixa densidade
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa
GP	ganho de peso
PP	perda de peso
GPac	ganho de peso acumulado
NEM	necessidade energética para manutenção
CED	consumo energético diário
DE	densidade energética
mg/dL	miligramas por decilitro
UI/L	unidades internacionais por litro
g/dL	gramas por decilitros
CV	coeficiente de variação
PB	proteína bruta

RESUMO

A obesidade é uma enfermidade de ordem nutricional que tem crescido em proporções alarmantes no mundo inteiro. Este estudo objetivou avaliar a função renal e hepática de 14 cadelas sem raça definida, castradas, submetidas a programas de ganho e subsequente perda de peso. Ao final do ganho de peso as fêmeas alimentadas à vontade com dieta hipercalórica foram divididas em dois grupos, que apresentaram sobrepesos finais de 14,58% e 20,43%. Na fase de emagrecimento as cadelas foram reordenadas em dois novos grupos e alimentadas com dieta normo e hipocalórica, sob restrição de 60% das necessidades energéticas para manutenção. O rim foi avaliado por meio da determinação da densidade específica urinária, dosagem de uréia e creatinina séricas, GGT urinária e aplicação do índice PU:CrU. O fígado pela determinação da atividade sérica de ALT, ALP e GGT e concentração de albumina, colesterol, bilirrubina total, direta e indireta. O ganho de peso ocasionou elevação da uréia e redução do colesterol e da GGT sérica. A perda de peso resultou em diminuição da densidade urinária, da uréia e colesterol sérico, enquanto a atividade sérica da GGT elevou-se, retornando aos valores do início do estudo. A presença de sobrepeso ou obesidade por curto período de tempo não induz falha na função renal e hepática. O estabelecimento de um programa de perda de peso utilizando dieta normocalórica é tão eficaz quanto o realizado com dieta hipocalórica, considerando tanto a redução do peso quanto a manutenção da função renal e hepática de cadelas sem raça definida.

Palavras-chave: bioquímica sanguínea, cães, nutrição clínica, obesidade.

ABSTRACT

Obesity is a metabolic disorder which has increasing in alarming proportions all over the world. This study objective was to evaluate kidney and liver function in 14 mixed breed neutered bitches submitted to a weight gain program and subsequent weight loss treatment. At the end of weight gain program, the bitches fed an *ad libitum* way with hypercaloric diet was divided in two groups, one which has reached 14,58% and another 20,43% of overweight. In the weight loss treatment the bitches were organized in two new groups, fed a 60% of energetic requirement for maintenance with hypocaloric or maintenance diet. The kidney was evaluated by urine specific gravity, urea and creatinine serum levels, urinary GGT and urinary protein to urinary creatinine ratio. Liver evaluation was made by serum ALT, ALP, GGT, albumin, cholesterol and bilirubins. The weight gain increases urea and decreases cholesterol and GGT serum levels. The weight loss decreases urine specific gravity, urea and serum cholesterol, by the way increases GGT activity, returning to the same levels of the beginning of the study. The short time overweight does not induced deleterious effects on kidney and liver function. There is no difference between hypocaloric or maintenance diet in terms of weight loss and quality of kidney and liver function.

Keywords: blood biochemistry, canine, clinical nutrition, obesity.

1 INTRODUÇÃO

Compartilhar o ambiente familiar com outros animais é algo que tem raízes profundas na evolução da sociedade humana e a ciência tem demonstrado os benefícios das terapias assistidas por animais na saúde humana. A presença desses “companheiros de tratamento” reduz a pressão arterial, acelera a recuperação de infartos do miocárdio, diminui a ansiedade e o estresse, aumenta os níveis cerebrais de serotonina, melhora o rendimento escolar, dentre outros excelentes benefícios (MANNUCCI, 2005).

Acompanhando esse atual reconhecimento pela ciência e sociedade, dos animais de companhia como agentes de transformação psíquica, social e emocional, têm se observado uma relação proprietário-animal caracterizada por excesso de antropomorfismo, o que vêm predispondo-os ao desenvolvimento de doenças semelhantes às dos seres humanos, notadamente a obesidade (DIEZ & NGUYEN, 2006). Proprietários de cães obesos conversam mais com seu cão, permite que durmam juntos, não acreditam em zoonoses e freqüentemente interpretam as diversas carências do animal como necessidade de comida (KIENZLE et al., 1998).

Problemas modernos como escassez de tempo e restrição de espaço físico têm limitado a atividade física e reduzido o gasto energético dos cães, elevando a incidência da obesidade em proporção inversa à duração das atividades físicas do animal. Cães que vivem em apartamento ou dentro de casa são mais acometidos (31%) que os de vida livre (23%), com maior incidência em residências com apenas um animal. No entanto não é possível determinar se é a obesidade a responsável pela redução das atividades físicas ou vice-versa (KIENZLE et al., 1998; ROBERTSON, 2003).

Adicionalmente, o intenso avanço na nutrição animal tem permitido a disponibilização no comércio de alimentos balanceados de alta qualidade, muitos específicos para determinadas raças, mas que muitas vezes são utilizados de maneira inadequada. As incorreções no fornecimento dos alimentos e a relação entre nutrição e genética são apontados como os principais fatores que tem contribuído para o excesso de peso dos cães (EDNEY & SMITH, 1986; BORGES, 2003).

Apesar da encantadora aparência meiga e afável dos cães “gordinhos”, na maioria das vezes este fenótipo não combina com saúde, pelo contrário, além de repercutir em diversos sistemas orgânicos a obesidade compromete a qualidade e expectativa de vida dos cães, tornando imprescindível a avaliação de funções vitais como a cardíaca, renal e hepática na monitorização do paciente obeso (LAWLER, 2002).

Neste sentido o acompanhamento bioquímico permite identificar modificações fisiológicas decorrentes dos efeitos nutricionais por meio da avaliação do comportamento dos metabólitos e constituintes sanguíneos e urinários associados à dieta, possibilitando a prevenção de complicações metabólicas, de danos aos órgãos, além de auxiliar o desenvolvimento de formulações mais apropriadas para cada estágio da vida do animal (SWANSON et al., 2004).

Embora a obesidade na espécie canina caminhe paralelamente a obesidade em humanos, ainda são poucos os Médicos Veterinários que se propõem a tratá-la, o que tem motivado nos profissionais da área acadêmica um aprofundamento teórico e científico com vistas a melhorar a abordagem clínica, laboratorial e nutricional do paciente obeso.

Desta forma, esse estudo objetivou avaliar criteriosamente, em cadelas, as repercussões do ganho de peso na função do rim e do fígado, bem como os efeitos sobre estes órgãos, do uso alternativo de dieta normocalórica para perda de peso.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos relacionados a obesidade

2.1.1 Definições

“A morte repentina é mais comum em indivíduos gordos que em magros”, dizia Hipócrates, o primeiro a registrar a associação entre obesidade e diminuição da expectativa de vida.

São diversas as definições para o termo obesidade, MONTEIRO (1999) a descreve como sendo condição em que ocorre armazenamento excessivo de energia na forma de tecido adiposo, o que resulta em efeitos deletérios no grau de higidez e longevidade do indivíduo.

A obesidade se refere ao acúmulo excessivo de gordura corporal. Como o peso corporal aumenta à medida que a gordura é acumulada, ambos estão diretamente relacionados. No entanto o peso corpóreo pode também aumentar a partir do acúmulo de qualquer tecido orgânico ou de líquidos, entretanto, na maioria dos cães e gatos com excesso de peso este resulta do acúmulo excessivo de gordura corporal (BURKHOLDER & TOLL, 2000; NELSON & COUTO, 2000).

Consideram-se obesos cães com peso corporal igual ou superior a 10% do ideal. No entanto os problemas de saúde relacionados ao excesso de peso só começam a se manifestar quando o peso do corpo excede o peso ideal em 15% (LEWIS et al., 1994).

2.1.2 Características epidemiológicas

A obesidade é uma enfermidade de ordem nutricional bastante freqüente e que tem crescido em proporções alarmantes no mundo inteiro, assumindo caráter epidêmico. É um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna, que acomete não somente os seres humanos, mas também os seus animais de companhia, notadamente os cães e gatos (WHO, 1998).

Dados da última pesquisa nacional que avaliou a disponibilidade domiciliar de alimentos e o perfil antropométrico-nutricional da população adulta, acima de 20 anos, revelaram prevalência de sobrepeso de 40,6% e obesidade de 11,1%, com maior freqüência na faixa etária dos 55 aos 64 anos de idade, entre mulheres, brancos e da zona urbana (IBGE, 2003). Na espécie canina, dados nacionais reportam uma ocorrência de 17%, (JERICO & SCHEFFER, 2002), freqüência inferior à descrita em outros países, nos quais varia de 24% a 44% (Quadro 1).

QUADRO 1 - Incidência da obesidade nas populações canina do Reino Unido, Alemanha, Áustria, Austrália, Brasil e Estados Unidos (Adaptado de DIEZ & NGUYEN, 2006)

Referência	País	Incidência
MEYER et al., 1978	Alemanha	30%
STEININGER, 1981	Áustria	44%
EDNEY & SMITH, 1986	Reino Unido	24%
LUND et al., 1999	EUA	28%
JERICO & SCHEFFER, 2002	Brasil	17%
ROBERTSON, 2003	Austrália	25%

Com relação à idade, a incidência acompanha o envelhecimento tanto do animal (ROBERTSON, 2003) quanto do proprietário (EDNEY & SMITH, 1986). Pouco mais de 6% das cadelas são obesas dos nove aos 12 meses, o que salta para 40% quando adultas em função da diminuição da massa muscular e da taxa metabólica basal (GLICKMAN et al., 1995). A média de idade quando do diagnóstico é de cinco a oito anos, até os quatro anos a incidência é menor que 20%, dos sete aos oito anos é maior que 50%, acima dos nove é quase 70% e começa a cair após os 12 anos (ARMSTRONG & LUND, 1996).

Segundo MONTEIRO (1999), nosso país vem substituindo rapidamente o problema da escassez pelo excesso, ou seja, estamos trocando um mau pelo outro. O mesmo tem ocorrido nos cães com a substituição da alimentação caseira por alimentos comerciais completos e balanceados de alta qualidade, porém muitas vezes utilizados de forma

incorreta e associados a outros tipos de alimentos (EDNEY & SMITH, 1986; LEWIS et al., 1994).

2.1.3 Métodos diagnósticos

É difícil a determinação do peso ideal para cães, pois existem diferenças entre animais com relação à massa corporal, além de variações dentro das raças (WOLFSHEIMER, 1994). Segundo LAFLAMME (1997) a forma mais simples de diagnóstico geralmente se dá pela inspeção e palpação diretas, o escore de condição corporal (ECC).

Cães e gatos devem ter costelas facilmente palpáveis e apresentar forma de ampulheta quando vistos de cima. Animais com abdômen abaulado a partir da última costela, com depósitos de gordura evidentes em cada lado da inserção da cauda e gradil costal não facilmente palpável são considerados obesos (CASE et al., 1998; NELSON & COUTO, 2001).

Existem, várias outras formas de reconhecimento da obesidade que podem ser empregadas, tais como medidas morfométricas (circunferência pélvica e o comprimento da tuberosidade do calcâneo ao ligamento cruzado), determinação do peso corpóreo relativo, índice de massa corporal, bioimpedância elétrica e absorciometria de raios-x de dupla energia (MARKWELL & BUTTERWICK, 1994; BURKHOLDER & TOLL, 2000; ELLIOT, 2006).

2.1.4 Fatores predisponentes

As raças particularmente predispostas são: Basset Hound, Dachshund, Beagle, Cairn Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel, Scottish Terrier, Collie, Labrador Retriever, Golden Retriever, Rottweiler, Bernese Mountain Dog, Terra Nova, São Bernardo, entre outras. A obesidade está diretamente relacionada à genética, porém as alterações genéticas que colaboram para manifestação da obesidade nos cães não estão completamente elucidadas, mas já está determinada a natureza poligênica do problema (SCHALLING et al., 1999; ROBERTSON, 2003).

Certas drogas e enfermidades podem levar a hiperfagia e secundariamente ao excesso de peso, como fenobarbital, primidona e glicocorticóides. 17,4% das cadelas tratadas contraceptivamente com acetato de medroxiprogesterona desenvolvem excesso de peso, além disso, 40% dos cães diabéticos ou com hipotireoidismo são obesos (PICALET & Le BOBINNEC, 1994; DIEZ & NGUYEN, 2006).

A gonadectomia predispõe aumento da incidência da obesidade tanto em machos quanto em fêmeas, especialmente nessas últimas, que representam pelo menos 60% dos cães obesos (DIEZ & NGUYEN, 2006). Segundo EDNEY & SMITH (1986) cadelas castradas têm duas vezes mais riscos de se tornarem obesas que as não castradas. Por outro lado elas têm sido mais frequentemente submetidas a esse procedimento que machos, 31,4% versus 22,6%, respectivamente (MAHLOW, 1999). Os hormônios sexuais não são reguladores primários do metabolismo, no entanto afetam a ingestão alimentar e conseqüentemente o peso corporal por meio de sua ação direta no sistema nervoso central e indiretamente pela alteração do metabolismo celular (HOUPTE et al., 1979).

Em função da natureza multifatorial é difícil esclarecer a associação entre castração e obesidade. HOUPTE et al. (1979) observaram aumento de 20% no consumo alimentar, acompanhado de ganho de peso, após ovariectomia eletiva, possivelmente em função da remoção dos efeitos inibitórios do estrogênio sob a ingestão alimentar, que faz com que a quantidade ingerida ao longo do ciclo estral seja bastante variada, mínima próximo ao estro, com discreto aumento no metaestro e máxima no anestro.

JEUNETTE et al. (2004) observaram redução de 30% da necessidade energética para manutenção do peso corporal ideal após ovariectomia eletiva em cadelas Beagle, sugerindo maior eficiência metabólica após o procedimento cirúrgico, que associada ao aumento do consumo alimentar resultaram em excesso de peso.

Quanto à alimentação observa-se que os aspectos nutricionais são frequentemente negligenciados, resalta-se a inobservância das necessidades energéticas do animal, fornecimento da dieta à vontade, oferecimento de petiscos e alimentos muito palatáveis, ricos em gorduras e açúcares solúveis. Não há

influência significativa do tipo da dieta, se seca ou úmida, mas sim da forma de oferecimento, de modo que a obesidade acomete principalmente cães alimentados apenas uma vez ao dia (ROBERTSON, 2003; DIEZ & NGUYEN, 2006).

Não há consenso entre os autores acerca do papel da comida caseira no desenvolvimento da obesidade, acredita-se que cães que recebem essa dieta frequentemente são “recompensados” com maior quantidade do alimento e mais guloseimas, no entanto em países cujos cães tradicionalmente recebem alimentação comercial a enfermidade parece não estar menos prevalente (DIEZ & NGUYEN, 2006).

2.1.5 Distúrbios conseqüentes da obesidade

São bem conhecidos os efeitos deletérios do excesso de peso sobre a saúde dos animais, dentre eles os distúrbios do aparelho locomotor. O sobrepeso provoca um estresse maior que as articulações poderiam suportar, especialmente nos cotovelos e joelhos, sendo importante fator na etiologia de lesões ortopédicas traumáticas e degenerativas (JOSHUA, 1970; MARKWELL & BUTTERWICK, 1994).

A dificuldade respiratória associada à obesidade humana e canina se deve ao excesso de tecido adiposo depositado na caixa torácica, que leva à redução da complacência respiratória, dificuldade de oxigenação corporal e intolerância ao exercício (MARKWELL & BUTTERWICK, 1994). Para JOSHUA (1970) as complicações respiratórias observadas em cães obesos são resultados do estreitamento do canal de passagem do ar pela faringe e laringe, ocasionado pelo depósito de gordura nos tecidos vizinhos.

A incontinência urinária se desenvolve devido o acúmulo de gordura retroperitoneal e conseqüente deslocamento caudal da bexiga, que leva a incompetência do esfíncter uretral, além de maior risco de desenvolvimento de urólitos (GREGORY, 1994; LEKCHAROENSUK, 2000).

Maiores riscos inerentes à anestesia, propensão a reações medicamentosas, dificuldade de acesso cirúrgico devido ao acúmulo de gordura

intra-abdominal, subcutânea e mediastínica, além de maior propensão a necrose secundária ao traumatismo cirúrgico. Hipertensão arterial, prejuízos à resposta imunológica, intolerância à glicose e ao calor, menor eficiência reprodutiva e maior incidência de distocia, dermatopatias e neoplasias também são observados nestes pacientes, como resumido no Quadro 2 (CLUTTON, 1988; HAND, 1989).

QUADRO 2 - Distúrbios conseqüentes do excesso de peso e suas prevalências por categoria de ECC, Adaptado de GERMAN (2006) e LUND et al. (2006)

Doença / Categoria da enfermidade	Obeso	Sobrepeso
	4,5 < ECC ≤ 5,0	3,5 < ECC ≤ 4,5
Doenças orais	34,1	30,5
Dermatopatia	18,9	18,6
Neoplasias	10,3	7,6
Doenças musculoesqueléticas	8,6	8,3
Doenças gastrointestinais	6,6	7,3
Osteoartrite	4,2	4,0
Doenças cardíacas	3,8	3,4
Doenças do trato urinário inferior	3,6	3,6
Doenças respiratórias	3,5	3,2
Hipotireoidismo	3,3	1,5

Por fim a obesidade afeta a expectativa de vida. Cães da raça Labrador Retriever que se mantiveram magros durante toda a vida, mediante restrição de 25% das calorias fornecidas ao grupo controle (cães obesos), viveram aproximadamente 15% mais, com uma expectativa média de vida de 15 anos em comparação aos 13 anos do grupo controle (KEALY et al., 2002).

Uma vez diagnosticada, é importante a determinação do tipo de obesidade que acomete o animal, com intuito de prever o tempo necessário para se obter com sucesso um protocolo de perda de peso. De acordo com a etiologia, a obesidade é classificada em hipertrófica ou hiperplásica. O transtorno da quantidade corporal de gorduras, originado pelo incremento isolado do tamanho dos adipócitos denomina-se obesidade hipertrófica e aquele em que aumenta o número de adipócitos obesidade hiperplásica. Acredita-se que animais domésticos com obesidade hiperplásica são mais difíceis de serem tratados e

com pior prognóstico nos protocolos de perda de peso, com altas chances de recidiva após a fase de restrição calórica (CASE et al., 1998).

2.1.6 Bases gerais do tratamento

O tratamento da obesidade objetiva criar uma situação de balanço energético negativo, que pode ser conseguido por meio da diminuição da ingestão calórica, aumento do gasto energético ou combinação de ambos. Com isto ocorre mobilização do tecido adiposo do animal e, conseqüentemente, perda de peso (MARKWELL & BUTTERWICK, 1994).

Um dos maiores desafios terapêuticos enfrentados pelos clínicos de animais de companhia é completar com sucesso um programa de perda de peso. Protocolos de emagrecimento bem sucedidos são complexos e compostos de várias etapas, que exigem comprometimento do proprietário, um plano nutricional, atividade física e monitoramento constante do paciente. Essas etapas sustentam igualmente o programa e, se uma delas for removida, o equilíbrio da abordagem é comprometido (BURKHOLDER & TOLL, 2000; MANCINI, 2001).

A maioria dos proprietários não procura o veterinário especificamente pelo problema do excesso de peso, muitos inclusive não aceitam que o animal está obeso, principalmente quando ainda não há manifestações clínicas associadas. Para conquistar sua cooperação é interessante que o veterinário determine o peso ideal a ser alcançado paciente em consonância com o proprietário, estabelecendo metas bem claras, “seu cão deve perder tantos quilos em tantas semanas” e o alerte quanto às dificuldades eminentes, o apelo emocional e a morosidade do processo (DIEZ & NGUYEN, 2006).

No estabelecimento de um programa de perda de peso vários aspectos devem ser considerados, como nível de restrição calórica, duração da dieta, grau de sobrepeso, sexo, status reprodutivo e exame clínico, pois a diminuição da atividade física, permanente sensação de fome, excessiva perda de massa magra além de desmotivarem o proprietário comprometem os resultados do tratamento (DIEZ & NGUYEN, 2006).

Diferentes protocolos para perda de peso têm sido propostos, BIURGE et al. (1987) e LAFLAMME et al. (1997) aplicando 40% de restrição energética

encontraram perda de peso entre 12% e 26% num período de sete a 16 semanas, que representa uma perda de peso semanal de 0,72% a 4,26%. MARKWELL et al. (1990) com dieta restringindo 60% da necessidade energética por 12 semanas obtiveram perda de peso de 4,8 a 27,8% e BLANCHARD et al. (2004) com dieta de 50% de restrição levaram de 40 a 161 dias para que os animais alcançassem o peso ideal, essa considerável variação de resultados é explicada pelas diferenças individuais existente entre os animais.

As principais características preconizadas para os alimentos destinados à perda de peso são: baixa densidade energética, concentrações mais elevadas de proteínas, fibras, microelementos e vitaminas, emprego de fontes de amido de assimilação lenta e utilização de nutrientes como cromo, L-carnitina, ácidos linoleicos e ácidos α -hidroxi-cítricos, que auxiliam no metabolismo dos carboidratos, das gorduras e ações anti-adipogênica e anti-lipogênica hepática, respectivamente. Busca-se, com isto, redução na ingestão calórica e manutenção do consumo dos nutrientes não calóricos, de modo a permitir um adequado funcionamento das atividades orgânicas com depleção da gordura armazenada e preservação da massa magra (SUNVOLD, 1998; GROSS & ZICKER, 2000; WESTERTERP-PLANTEGA & KOVACS, 2002; AZAIN, 2003).

2.2 Função renal

Os rins são essenciais para a manutenção da homeostase do organismo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). Desempenham diversas funções, dentre as quais ressaltam-se a excreção de produtos de degradação do metabolismo e de substâncias estranhas, regulação do equilíbrio hídrico, eletrolítico, da osmolaridade e da pressão arterial, além de participar da secreção, metabolismo e excreção de hormônios e do processo gliconeogênico (GUYTON & HALL, 2002).

A unidade funcional do rim é o néfron, que consiste em duas estruturas anatômicas e funcionais distintas, glomérulos e túbulos. Ao atravessar os glomérulos, o sangue que chega pela arteríola aferente perde um filtrado

plasmático essencialmente isento de proteínas, que percorre os túbulos e é modificado pela excreção e reabsorção realizadas pelas células epiteliais tubulares (GUYTON & HALL, 2002).

Assim, considera-se que o néfron realiza três atos fisiológicos sucessivos, filtração glomerular, reabsorção tubular e excreção tubular, tendo como produto final desse complexo mecanismo a urina. Esta, por sua vez, contém a maior parte dos metabólitos do organismo, que são eliminados em quantidades variadas juntamente com a água (BACILA, 2003).

Acompanhando a incidência da obesidade nos últimos anos, diversos estudos vêm sendo realizados investigando as repercussões desta enfermidade sobre o funcionamento dos diversos sistemas orgânicos, inclusive o rim. O diagnóstico das nefropatias, condição em que há comprometimento morfológico e/ou funcional do rim, compreende criteriosa anamnese, levantamento do histórico do animal, exame físico e não raramente a utilização de exames laboratoriais, pois estes permitem uma avaliação mais ampla e satisfatória, pormenorizada pelo segmento do néfron acometido (CHEW & DIBARTOLA, 1992).

Os testes mais comumente utilizados para avaliação funcional são a determinação da densidade específica urinária (DEU), dosagem de compostos nitrogenados não protéicos como uréia e creatinina e o *clearance* de substâncias. Dentre os que avaliam a integridade morfo-funcional estão a excreção fracional de solutos, a relação proteína urinária / creatinina urinária (PU/CrU) e enzimúria (OSBORNE & FINCO, 1995).

2.2.1 Obesidade e nefropatia

REAVEN (1988) criou o termo “síndrome X” para designar a freqüente associação entre hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus, dislipidemia e aterosclerose. Posteriormente, uma série de anormalidades clínicas e fisiopatológicas foi associada ao espectro da síndrome, atualmente identificada como “síndrome metabólica” (SM), definida como a presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco: aumento da circunferência abdominal,

hipertrigliceridemia, baixo HDL colesterol, hipertensão e hiperglicemia (NCEP, 2002; BRANDAO, 2005).

WEISINGER et al. (1974) descreveram pela primeira vez a associação entre obesidade e proteinúria em um homem com obesidade mórbida e síndrome nefrótica, atribuíram à enfermidade a causa direta da lesão renal. Porém nem todos os pesquisadores acreditavam ser o sobrepeso a causa da glomerulopatia na obesidade. Alguns atribuíam a proteinúria em indivíduos obesos a uma manifestação rara, idiopática ou relacionada à nefropatia diabética.

Esta concepção só foi mudada mais tarde quando KAMBHAM et al. (2001) publicaram uma extensa revisão com achados de 6618 biópsias, no qual encontraram um aumento de 10 vezes na incidência da nefropatia secundária a obesidade, de 0,2% no período de 1986 – 1990 para 2% de 1996 – 2000. Dados confirmados por CHEN et al. (2004), que identificaram forte associação entre SM e o risco de doença renal crônica e microalbuminúria, tal que o risco aumenta progressivamente quanto maior o número de fatores relacionados a SM o paciente apresentar, sem estabelecimento de relação causa-efeito entre ambos.

CHI-YUAN et al. (2006) observaram que independente da SM, quanto maior o índice de massa corporal (IMC) maior o risco de desenvolvimento de doença renal crônica, o que põem em dúvida a atuação isolada da SM na gênese da doença renal crônica, levando muitos autores a atribuírem a obesidade o papel de indução da lesão renal, apesar de ambas poderem cursar juntas e representarem importantes fatores de risco para o dano renal.

PRAGA et al. (2000) avaliaram a função renal de indivíduos obesos submetidos a nefrectomia unilateral, com urinálise e função do rim remanescente preservados na data do procedimento cirúrgico, como resultados encontraram 28% de proteinúria, dos quais 65% desenvolveram insuficiência renal, com creatinina sérica maior que 1,4mg/dl e clearance de creatinina menor que 70ml/min/1,73m².

Além de causar lesão renal a obesidade acelera a perda da função do órgão em pacientes humanos portadores de glomerulopatias concomitantes. BONNET et al. (2001) observaram que nefropatas com IMC muito elevados apresentavam histologicamente lesões glomerulares mais graves que aqueles de menor IMC.

Dentre as principais alterações estruturais do rim de pacientes obesos incluem-se a glomerulomegalia, espessamento da membrana basal glomerular, atrofia dos túbulos e proliferação da matriz mesangial associada com colapso capilar e solidificação de pelo menos um lóbulo do glomérulo, que representa por definição o termo GES - glomerulosclerose secundária a obesidade (COHEN, 1975; JENNETE et al., 1996).

Embora atualmente seja consenso entre os pesquisadores o comprometimento renal conseqüente da obesidade e SM, pois a correlação entre ambas e o dano renal parece evidente, os mecanismos pelos quais estes distúrbios limitam a função do órgão ainda não estão completamente elucidados, didaticamente classificados em predominantemente hemodinâmicos, hormonal-metabólicos e inflamatórios, ambos em constante interação (DE PAULA, 2006; EZEQUIEL, 2008).

Indivíduos obesos apresentam elevação das necessidades metabólicas basais e acúmulo de produtos do metabolismo celular, o que desencadeiam adaptações hemodinâmicas caracterizadas por aumento do débito cardíaco (DC), do fluxo sanguíneo regional e da pressão arterial, no entanto pequena parte do incremento do DC é suficiente para atender a maior demanda do tecido adiposo, assim uma porção significativa é destinada a órgãos não adiposos, como coração, fígado e rins, colaborando para sobrecarga e disfunção dos mesmos (HALL et al., 1993; CARROLL et al., 1995).

Quanto às adaptações funcionais do órgão a condição de sobrepeso destaca-se a hiperfiltração. Experimentalmente, cães obesos por meio do fornecimento prolongado de dieta hipercalórica apresentaram elevação de 30% na taxa de filtração glomerular apenas cinco semanas após indução do sobrepeso (HENEGAR et al., 2001). Possivelmente, a alteração é resultado da vasodilatação das arteríolas aferentes em decorrência da ativação do feedback túbulo-glomerular da mácula densa e da elevação da pressão arterial sistêmica, em decorrência da hiperatividade simpática e retenção renal de sódio (HALL, et al., 1993; DE PAULA et al., 2004).

O primeiro sinal de injúria renal secundária a obesidade é o aumento da excreção urinária de albumina – microalbuminúria, causada principalmente pela hiperfiltração glomerular, no entanto, alguns trabalhos relatam também a

hipertensão venosa renal como coadjuvante neste processo (YOSHIOKA et al., 1986; PRAGA et al., 1999). Segundo SRIVASTAVA (2006) a presença concomitante de hipertensão, dislipidemia, hiperglicemia e inflamação exacerbam o dano renal por hiperfiltração.

RIBSTEIN et al. (1995) observaram aumento da proteinúria em pacientes obesos, com maior magnitude nos hipertensos, porém, segundo CHAGNAC et al. (2003), a perda de peso melhora a hemodinâmica glomerular. MORALES et al. (2003) avaliaram dois grupos de pacientes humanos com proteinúria, um submetido a dieta hipocalórica outro a dieta sem restrição. Ao final de cinco meses constataram que a perda de apenas 4,1% de peso esteve associada a 31% de redução na proteinúria por meio da diminuição da hiperfiltração secundária a obesidade, reforçando os malefícios do sobrepeso sobre a função glomerular.

Outra alteração hemodinâmica renal de grande repercussão orgânica é o aumento da reabsorção tubular de cloreto de sódio. HALL et al. (2004) descreveram três mecanismos como sendo os principais responsáveis por este evento: aumento da atividade do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e compressão física dos rins.

Além do tecido adiposo o sobrepeso também desencadeia a ativação do SNAS em diversos tecidos, tais como músculo-esquelético e renal. Hipótese confirmada por KASSAB et al. (1995) ao observarem que a denervação renal causava acentuada diminuição na retenção de sódio e na pressão arterial. Segundo HALL et al. (2002) a aplicação de bloqueadores α e β adrenérgicos atenuam a elevação da pressão arterial em pacientes obesos, com maior durabilidade nesses que em indivíduos magros e normotensos (WOFFORD et al., 2001).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a ativação do SNAS na obesidade, entre eles a hiperinsulinemia, elevação sérica de ácidos graxos livres, de angiotensina II (All), aumento da sensibilidade de quimiorreceptores centrais e de baroreceptores e, principalmente, a hiperleptinemia, no entanto a fisiopatogenia do processo ainda não está completamente estabelecida (HALL et al., 2001; WILSON et al., 2002).

Outro mecanismo envolvido na retenção de íons é a ativação do SRAA, eixo endócrino no qual vários sistemas orgânicos estão engajados para controlar instabilidades hemodinâmicas e evitar a redução da perfusão tecidual sistêmica por meio da vasoconstrição periférica, retenção de sódio e maior reabsorção de água. Considerando que na obesidade estes eventos podem se instalar por mecanismos diferentes, o SRAA vem perpetuar o balanço positivo de sódio e o estresse glomerular (AIZAWA-ABE et al., 2000; HALL et al., 2002).

O excesso de gordura encapsulando o rim provoca aumento da pressão hidrostática intra-renal, retarda o fluxo do filtrado nos túbulos e do sangue na *vasa recta*, elevando a reabsorção de sódio no túbulo contornado proximal, havendo também contribuição da pressão intra-abdominal proveniente dos depósitos de gordura visceral e modificações na matriz extracelular da medula renal, com deposição de gordura, glicosaminoglicanos e hialuronato, que levam a aumento de volume do fluido intersticial e maior compressão sobre a alça de Henle e *vasa recta* (BLOOMFIELD et al., 2000; HALL et al., 2003).

Como elemento central do mecanismo hormonal-metabólico e inflamatório que leva ao comprometimento renal pela obesidade e SM aponta-se o tecido adiposo. Por muito tempo os adipócitos foram considerados apenas como células de armazenamento de lipídeos e ácidos graxos, no entanto recentemente passou a ser visto como “órgão endócrino”, fonte de mediadores da SM, ao secretarem citocinas pró-inflamatórias e diversos hormônios (RAJALA et al., 2003; WISSE, 2004).

Dentre as adipocinas, proteínas sintetizadas e liberadas pelos adipócitos, mais estudadas estão a leptina, citocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL-6, IL-8, fatores de crescimento, adiposina, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), angiotensinogênio, renina e elementos geradores de AII independentes da ECA, como a quimase, catepsinas e tonina, além de adiponectina e resistina que desempenham funções como a regulação do apetite, balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina, angiogênese, inflamação, resposta de fase aguda, pressão sanguínea e metabolismo de lipídeos, conjunto de ações que de uma forma geral levam a um processo inflamatório subclínico prejudicial à função renal (TRAYHURN & WOOD, 2004; WIGGINS & JOHNSON, 2005).

Dentre as principais alterações metabólicas associadas ao dano renal em pacientes obesos destacam-se a resistência à insulina, aumento da atividade da AII, hiperleptinemia e hiperlipidemia (LIN et al., 2006).

O transporte de glicose para as células é essencial para a sobrevivência. Grande parte da glicose circulante no estado pós-absortivo é captada por órgãos independentes da insulina, como o cérebro (50%) e órgãos esplânicos (25%), sendo que apenas o restante (25%) é utilizado em tecidos dependentes de insulina, principalmente a musculatura esquelética e, em segundo lugar, o tecido adiposo (DEFRONZO, 1997). No entanto, qualquer desequilíbrio nesta captação de glicose periférica pode levar à intolerância à glicose ou mesmo ao diabetes mellitus.

O termo resistência à insulina indica resistência às ações do hormônio na captação, metabolismo ou armazenamento de glicose (SHULMAN, 2000). Para muitos, a resistência à insulina seria o elo entre obesidade e diabetes e, portanto, o regente do quarteto da morte (resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial).

Uma das explicações para o desenvolvimento da resistência periférica à ação da insulina nos indivíduos obesos estaria relacionada à maior ingestão de lipídios, que não seria acompanhada por aumento imediato de sua oxidação, mas o excesso de AGL seria estocado em diferentes tecidos, além das células adiposas. Essa preferência de utilização de AGL derivados dos estoques de triacilglicerol como substrato energético seria responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio. Isto levaria a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade da glicogênio-sintetase e, conseqüentemente, aumento no estoque de glicose. O resultado seria a intolerância à glicose e a resistência periférica à ação da insulina (PAN et al., 1997; OAKES et al., 1997).

O quadro de diabetes se desenvolve em obesos após o período de intolerância à glicose, quando a glicemia se mostra acima dos valores normais o que conduz, na maioria dos casos, a um estado de hiperinsulinemia (FELBER & GOLAY, 1995).

A hiperinsulinemia, alteração central da SM, além de suas ações sobre o metabolismo glicídico e lipídico, exerce ação vasoconstritora na arteríola

eferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento em células mesangiais (BIDDINGER et al., 2006). Estas alterações resultam em hiperfiltração glomerular e expansão da matriz mesangial, achados similares aos da nefropatia diabética.

CONSUMANO et al. (2002) observaram que em macacos *Rhesus*, espécie que freqüentemente manifesta diabetes na senilidade, o aumento do volume glomerular e a expansão da matriz mesangial precederam o desenvolvimento da hiperglicemia, sugerindo que a hiperinsulinemia é capaz de induzir hiperfiltração antes mesmo da elevação da glicemia.

Além disso, a insulina interfere em inúmeros mecanismos de sinalização celular, aumento da atividade simpática e reabsorção renal de sódio, potencialização da resposta vascular à Angiotensina II e aldosterona, redução da atividade do peptídeo natriurético atrial, estresse oxidativo, elevação dos ácidos graxos livres, ações tróficas sobre a musculatura lisa vascular e aceleração do processo aterosclerótico, são os mecanismos pelos quais a hiperinsulinemia pode desencadear lesão renal (BIDDINGER et al., 2006).

A leptina, produto do gene *ob*, é um peptídeo secretado principalmente pelo tecido adiposo e, em escala menor, pela medula óssea, placenta, estômago e tecido hipotalâmico (CAMPFIELD & SMITH, 1998). Suas concentrações são proporcionais ao volume de células adiposas e aumentam em proporção à elevação do percentual de gordura corporal (CONSIDINE et al., 1996).

Ao ultrapassar a barreira hematoencefálica, a leptina age em várias regiões hipotalâmicas, especialmente no núcleo arqueado, regulando o balanço energético, reduzindo o apetite e também aumentando o gasto energético através de estimulação simpática (HALL et al., 2004). Especificamente, a leptina age no sistema nervoso aumentando a saciedade (MAFFEI et al., 1995). No caso de redução de sua secreção ou resistência à sua ação, haveria um aumento da ingestão alimentar devido a uma falha no mecanismo de saciedade, o que poderia ocasionar aumento de adiposidade (AINSLIE et al., 2000).

Estudos da relação líquorica/sérica de leptina na obesidade humana sugerem que a resistência poderia resultar de um defeito de transporte da leptina ao sistema nervoso central (KOINSTINEN et al., 1998). A etiologia do defeito no transporte não está bem definida, podendo ser saturação ou um defeito intrínseco dos transportadores (BANKS, 2001). A leptino-resistência também poderia ocorrer

por um defeito pós-receptor, levando à falha na ativação dos mediadores neuroendócrinos reguladores do peso corporal (RODRIGUES et al., 2002).

Os ratos ob/ob e db/db representam o modelo animal amplamente estudado para avaliar os efeitos renais da leptina na obesidade, os ratos ob/ob carregam uma mutação do gene da leptina, com isso ela não é produzida, os db/db apresentam um defeito no receptor da leptina, daí sua elevadas concentrações séricas, no entanto, apesar de ambos serem obesos, apenas nos db/db observa-se histologicamente a presença de lesões renais, o que sugere o possível envolvimento da leptina na GES secundária a obesidade (ZIYADEH et al., 2000).

MARK et al. (2002) sugerem que os efeitos anoréticos da leptina cursam independentemente de seus efeitos simpaticotônicos, pois animais resistentes aos efeitos anoréticos desenvolveram obesidade com ativação do SNS e hipertensão arterial, os principais mecanismos de lesão renal associado a leptina. WOLF et al. (1999) demonstraram que a leptina aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas, como a TGF β 1, no endotélio glomerular e interstício renal, facilitando a proliferação e esclerose glomerular.

Segundo UNGER (2002) a leptina contribui para o acúmulo de gordura no tecido subcutâneo e reduz a deposição central no abdômen e em órgãos não adiposos, como fígado e rins, atenuando os efeitos deletérios do acúmulo de gordura nestes órgãos. Contudo, em situações de resistência às suas ações, particularmente na obesidade, ocorreria predomínio de depósito abdominal, resistência insulínica e esteatose generalizada.

LIN et al. (2006) demonstraram a associação entre filtração glomerular e dislipidemia, em pacientes com menor taxa de filtração detectou-se maior concentração de triglicérides, baixos níveis de HDL colesterol, aumento de marcadores inflamatórios, como o TNF- α , e elevação do fibrinogênio.

As conseqüências tóxicas da dislipidemia resultam da filtração de lipoproteínas e de seus efeitos prejudiciais às células endoteliais, glomerulares e tubulares, que frequentemente se expressam com proteinúria (MUNTNER et al., 2000). Além disso, o acúmulo excessivo de lipídios em tecidos não adiposos como o tecido renal pode bloquear as vias de sinalização celular, ocasionando disfunção das células ou induzindo apoptose, com conseqüente lesão renal

(MOORHEAD et al., 1991). FRIED et al. (2001) observaram que o uso de agentes hipolipemiantes reduz a proteinúria e preserva a taxa de filtração glomerular.

2.3 Função hepática

A importância do fígado nos processos vitais é resumida no simples fato de que uma hepatectomia total em mamíferos é incompatível com a vida, ocasiona a morte em poucas horas devido à queda brusca da glicemia e ao aparecimento de substâncias tóxicas no sangue que deveriam ser metabolizadas pelos hepatócitos (LASSEN, 2004).

O fígado atua em diversos processos orgânicos, tais como a regulação do metabolismo de hormônios, lipídios, carboidratos, aminoácidos e proteínas, síntese e degradação de proteínas, detoxicação e excreção de subprodutos e substâncias tóxicas, digestão, armazenamento de vitaminas e microelementos, além de reservatório de sangue (MEYER et al., 1995; KANEKO, 1997).

Desta forma, as manifestações clínicas da doença hepática estão diretamente relacionadas às funções metabólicas, excretórias, sintéticas e digestivas que exerce e as alterações clinico-patológicas refletem tanto doença primária quanto secundária do fígado (KERR, 2003; LASSEN, 2004).

No diagnóstico da doença hepática muitos aspectos devem ser considerados, como a história, exame físico, exames laboratoriais e especialmente as manifestações clínicas que normalmente ocorrem após o comprometimento de 70% ou mais da capacidade funcional do órgão (DIAL, 1995).

Os parâmetros bioquímicos utilizados para avaliar o fígado podem ser divididos em testes de enzimas séricas, que detectam lesão de hepatócitos ou colestase e testes funcionais. Os testes de enzimas séricas compreendem as enzimas de vazamento alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), sorbitol desidrogenase (SD), lactato desidrogenase isoenzima 5 (LD5) e glutamato desidrogenase (GLDH) e as enzimas que aumentam por acelerada produção estimulada pela diminuição do fluxo biliar, como fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamiltransferase (GGT) (CENTER et al., 1995; KERR, 2003).

Na avaliação das alterações da atividade sérica das enzimas é imprescindível considerar alguns fatores, tais como a localização celular, a atividade e concentração da enzima nos diferentes tecidos, a quantidade de tecido lesado, o grau de severidade e a presença de processo regenerativo (KANEKO, 1997; LASSEN, 2004).

Embora muitas dessas enzimas hepáticas não sejam organo-específicas, freqüentemente se apresentam elevadas em pacientes com doenças hepáticas, refletindo dano ao órgão, razão pela qual vários autores às denominam enzimas hepáticas (PRAT & KAPLAN, 1999).

2.3.1 Obesidade e hepatopatia

A infiltração gordurosa é uma resposta típica do fígado a uma séria de estímulos nocivos, como hipóxia, toxemia, inflamação sistêmica, neoplasias, deficiências nutricionais, caquexia e diversos desarranjos metabólicos. A lipidose hepática é considerada um processo benigno, mas que pode se estender de uma simples esteatose à cirrose e insuficiência do órgão (BACON et al., 1994).

Embora possa ocorrer em pacientes humanos não obesos, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença hepática mais freqüente em pacientes com sobrepeso e obesos (WANLESS & LENTZ, 1990; MARCEAU et al., 1999). Segundo MARCHESINI et al. (2001) é a causa mais comum de doença hepática crônica. Além disso, aproximadamente 90% dos pacientes com DHGNA apresentam pelo menos uma característica da SM, por isso mencionada com sendo a representação hepática da SM (SCHINDHELM et al., 2006; FARRELL & LARTER, 2006).

Segundo BACON et al. (1994) a denominação DHGNA abrange um espectro de doenças hepáticas relacionadas à esteatose na ausência de ingestão alcoólica ou associada ao consumo mínimo de etanol, até 20g por dia. Dentre as mais importantes estão a esteatose hepática não alcoólica, que se refere ao simples acúmulo de gorduras nos hepatócitos e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), um processo inflamatório caracterizado por infiltração gordurosa e graus variados de fibrose (DIEHL et al., 1988).

Várias denominações já foram propostas para esta patologia, como doença pseudo-alcoólica do fígado, hepatite alcoólica like, hepatite do fígado gordo, hepatite do diabetes, doença não alcoólica de Laennec e esteatonecrose. Em função de recentes descobertas em sua fisiologia muito em breve sua nomenclatura deverá ser alterada para esteato-hepatite da síndrome metabólica (EHSM), porém EHNA é atualmente o termo mais aceito (DIXON et al., 2002).

Na medicina a EHNA foi descrita pela primeira vez por LUDWIG et al. (1980), que relataram 20 casos de esteatose morfológicamente indistinguíveis da forma alcoólica, em pacientes abstêmios. Trabalhos subseqüentes reforçaram os achados histológicos desta entidade patológica sem associação com o etilismo. Com o passar do tempo foi mostrado que o acometimento hepático não se expressava exclusivamente com EHNA, mas poderia ocorrer também como esteatose (lesão única) (BACON et al., 1994; BRUNT, 2004). Recentemente demonstrou-se a possibilidade de evolução da esteatose para EHNA e daí para fibrose em graus variados, podendo culminar com cirrose, forma grave e irreversível da doença e carcinoma hepatocelular (BURGIANESI et al., 2002).

Na medicina veterinária sua real prevalência não é conhecida, especialmente na população canina. A maioria dos trabalhos são realizados na espécie humana e se baseiam em dados provenientes de populações selecionadas, com obesidade mórbida ou diabetes tipo 2, nos quais a incidência geralmente é elevada (CONTOS & SANYAL, 2002).

Por estar diretamente ligada às condições que caracterizam a SM, acredita-se que a prevalência da DHGNA tende a aumentar acompanhando a incidência da obesidade. NEUSCHWANDER-TETRI & CALDWELL (2003) relatam que 60% dos pacientes humanos obesos têm DHGNA, com EHNA encontrada em 20% a 25% deles. Segundo CONTOS & SANYAL (2002) 80% dos obesos mórbidos têm DHGNA e 20% destes têm EHNA. Entre os diabéticos tipo 2 obesos, 48,4% têm EHNA (SILVERMAN et al., 1990). Estima-se que a prevalência da EHNA na população geral gira em torno de 3%, em pacientes obesos de 20% a 40% (McCULLOUGH, 2002).

Várias condições clínicas têm sido associadas a esta enfermidade, tais como obesidade, diabetes mellitus, dislipidemias, gastroplastia por obesidade mórbida, ressecção extensa do intestino delgado, nutrição parenteral total

prolongada, rápida perda de peso, doença inflamatória intestinal, intoxicações, uso de certos medicamentos e principalmente a obesidade (CONTOS & SANYAL, 2002; NEUSCHWANDER-TETRI & CALDWELL, 2003).

A exata patogênese da DHGNA e a relação entre o acúmulo de triglicerídeos e presença de infiltrado inflamatório no parênquima hepático ainda está pouco compreendido, acredita-se que várias etapas estejam envolvidas e o comprometimento hepático seja progressivo (BACON et al., 1994).

Em condições fisiológicas a insulina promove a síntese de glicogênio e favorece a lipogênese pela inibição da lipase hormônio-sensitiva (HSL), enzima que mobiliza a gordura dos depósitos teciduais. Assim, em situações de resistência às suas ações, além de prejudicar a β -oxidação mitocondrial não ocorre o bloqueio da HLS, que resultam em aumento da disponibilidade de AGL para o fígado configurando o maior mecanismo de infiltração gordurosa no órgão. Soma-se ainda os AGL provenientes da absorção intestinal e neolipogênese, esta última como via metabólica alternativa à hiperinsulinemia e hiperglicemia crônicas. Os AGL que abastecem o órgão são esterificados em triglicerídeos, podendo permanecer armazenados ou ser lançados na circulação na forma de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (CONTOS & SANYAL, 2002). Segundo PARADIS et al., (2001) a glicemia e insulinemia ainda são apontadas como fatores chave na formação de fatores de crescimento do tecido conectivo na gênese da fibrose em pacientes com EHNA.

CONTOS & SANYAL (2002) sugerem que a peroxidação dos lipídeos exerce papel central na fisiopatologia da EHNA, independente da etiologia da esteatose, explicando a razão pela qual estímulos diferentes podem causar dano hepático semelhante.

A esteatose é tanto causa quanto resultado das vias relacionadas à peroxidação lipídica, geração de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo, na qual também se observa degradação da cadeia respiratória mitocondrial, depleção de adenosina trifosfato e produção de citocinas pró-inflamatórias (DAY, 2002).

É controverso o papel da leptina na EHNA. Um estudo sugere que a hiperleptinemia promoveria esteatose e EHNA (UYGUN et al., 2000). Outro

concluiu que os níveis de leptina se correlacionam diretamente com a gravidade da esteatose, mas não com inflamação e fibrose (CHITTURI et al., 2002).

DIEHL et al. (1997) demonstraram que ratos obesos apresentam maior número de lesões hepáticas induzidas por substâncias hepatotóxicas, sugerindo que a obesidade acarreta aumento da sensibilidade do órgão, tornando o hepatócito mais susceptível às endotoxinas capazes de produzir lesão.

Quanto ao diagnóstico, clinicamente a maioria dos pacientes, 77%, é assintomática (MATTEONI et al., 1999). Pacientes humanos geralmente procuram atendimento por fadiga, mal-estar, dor vaga e inespecífica, prurido, anorexia e náuseas. Ascite, anasarca, varizes esofagianas e encefalopatia hepática ocorrem quando o processo cirrótico já está descompensado (CONTOS & SANYAL, 2002).

A hepatomegalia pode ser observada em até 50% dos pacientes (CONTOS & SANYAL, 2002), podendo chegar a 95% quando as dimensões hepáticas são avaliadas por ultra-sonografia (POWEL et al., 1990). Ao exame ultra-sonográfico a esteatose hepática se apresenta com aumento difuso da ecogenicidade quando comparada a dos rins, com sensibilidade e especificidade de 89% e 93% para detecção de esteatose, e 77% e 89% para diagnóstico de fibrose, respectivamente (JOSEPH et al., 1991).

A alteração laboratorial mais comum em portadores da DHGNA é a elevação leve a moderada das aminotransferases séricas, ALT e AST, de duas a quatro vezes o limite superior de normalidade (POWEL et al., 1990; TELI et al., 1995). De 50% a 90% dos pacientes hospitalizados apresentam elevação das aminotransferases com predomínio de ALT (BACON et al., 1994; CONTOS & SANYAL, 2002).

Segundo MOFRAD et al. (2003) todo espectro histológico da DHGNA pode ocorrer em pessoas com níveis séricos normais de ALT, pois este achado não é patognomônico de um quadro de fibrose avançado. Achados confirmados por SORRENTINO et al. (2004) na avaliação de pacientes com SM e atividade sérica das enzimas hepáticas normais, dos quais 10% apresentavam cirrose e 72,5% quadro histológico compatível com EHNA.

A GGT pode estar aumentada de duas a três vezes em 50% dos pacientes com DHGNA, a ALP está discretamente elevada em um terço deles, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia são pouco freqüentes, quando ocorrem

geralmente a falência hepática já está estabelecida (ADAMS & TALWALKAR, 2006).

Hiperlipemia e hiperglicemia são comuns (SHETH et al., 1997). SILVERMAN et al. (1990) observaram que graus crescentes de esteatose e fibrose se correlacionam com hiperglicemia. No entanto BRUNT et al. (2004) não se encontrou correlação entre esteatose e sexo, peso, IMC, AST, ALT, GGT, triglicerídeos e colesterol.

Atualmente ainda não existem métodos não invasivos capazes de confirmar a EHNA. A biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para diagnóstico da DHGNA, permite verificar a existência de inflamação e fibrose, fornece subsídios para estabelecer o prognóstico e avaliar os resultados do tratamento (YOUNOSSI et al., 2002).

São escassas as publicações que abordam a função hepática e renal de cães obesos e os poucos trabalhos que abordam o tema não estabelecem correlação entre os achados laboratoriais e a histologia do órgão.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a função renal e hepática de cadelas adultas castradas submetidas a ganho e subsequente perda de peso por meio de marcadores bioquímicos séricos e urinários.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos do ganho de peso com dieta hipercalórica sobre a função renal e hepática de cadelas castradas;
- Comparar o efeito do sobrepeso e da obesidade sobre a função renal e hepática dos animais;
- Avaliar os efeitos da perda de peso sobre a função renal e hepática;
- Comparar os efeitos da perda de peso com dietas normocalórica ou hipocalórica sobre a função renal e hepática de cadelas castradas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Hospital Veterinário (HV) da Escola de Veterinária (EV) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Campus Samambaia, no período de julho de 2007 a julho de 2008. Previamente a execução das atividades o projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFG, protocolo 095/2006. Ao término do experimento os animais foram doados para proprietários previamente cadastrados.

4.1 Animais

Foram utilizadas 14 cadelas sem raça definida, adultas e com peso corporal médio de $8,85 \pm 1,85$ kg, provenientes do Centro de Controle de Zoonozes do Município de Goiânia (CCZ-GO). A seleção das unidades experimentais iniciou-se ainda no CCZ-GO, onde as cadelas foram submetidas a exame clínico e ultra-sonográfico, evitando-se animais agressivos, debilitados ou prenhes. A seleção das unidades amostrais foi concluída nas dependências do HV/UFG com a realização de exames laboratoriais, hemograma, urinálise e exames parasitológicos, com posterior aplicação de medidas profiláticas de desverminação e vacinação. Em seguida as cadelas foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia e pós-operatório, atividades que tiveram a duração de 30 dias, constituindo o período de adaptação.

4.2 Alojamentos

As cadelas foram alojadas em três canis coletivos, cobertos, construídos em alvenaria, paredes revestidas em azulejos e com piso em granitina. Cada canil possuía quatro baias individuais, uma área externa com pisos e paredes revestidas por cimento rústico, Com boa circulação de ar e incidência dos raios solares durante todo o dia.

4.3 Delineamento experimental

4.3.1 Momentos avaliados

Para o estabelecimento dos valores basais de cada animal, **momento zero (M0)**, as variáveis séricas e urinárias foram analisadas em duplicata, a partir de amostras coletadas 24 horas antes do início do protocolo de ganho de peso. Considerou-se como valor de referência a média aritmética obtida dos dois valores. O **momento um (M1)** foi representado pelo final do ganho de peso, onde os animais apresentam sobrepeso máximo. O **momento dois (M2)** foi o final da perda de peso, quando os animais retornaram o peso inicial.

4.3.2 Grupos experimentais

As 14 cadelas foram distribuídas em dois grupos de acordo com o percentual de sobrepeso alcançado ao final do período de ganho de peso. O grupo um (GI) constituído pelos animais com menor sobrepeso final, 14,58%, e o grupo dois (GII) pelos de maior sobrepeso, 20,43% de aumento no peso corporal, porcentagem de ganho de peso compatível com o estado de obesidade. Esta etapa foi denominada ganho de peso (GP), na qual os animais receberam água e ração hipercalórica (Fino Trato Gold[®] – Rações VB - Jaciara – MT) à vontade, sem acesso a petiscos ou alimento caseiro.

Quando do encerramento da etapa de ganho de peso, as cadelas foram distribuídas em dois novos grupos para aplicação dos diferentes protocolos dietéticos para perda de peso (PP), sendo o grupo três (GIII) alimentado com ração normocalórica, (Fino Trato Adulto[®] - Rações VB – Jaciara – MT) e o grupo quatro (GIV) com ração hipocalórica, formulada especificamente para o experimento, conforme apresentado no Quadro 3. Assim que reagrupados passaram por um período de três dias adaptando-se à nova dieta. No primeiro dia receberam 25% da nova dieta, no segundo 50%, no terceiro 75% e a partir do quarto dia 100% da nova dieta.

A média de ganho de peso acumulado foi calculada a partir da fórmula: $GPAc = ((PAbA - Paba) \times 100) / PAbA$, onde: GPAc = ganho de peso acumulado; PAbA = peso absoluto atual; Paba = peso absoluto anterior.

Para acompanhamento dos tratamentos a pesagem foi realizada semanalmente (Balança digital com plataforma fixa Brasmed[®]).

QUADRO 3 - Momentos, grupos experimentais e tratamentos empregados em cada etapa do experimento, Goiânia, 2008

Etapa	Momentos	Grupos	Dietas	Produtos
Ganho de peso (n=14)	M0	GI (n=7)	Ração Hipercalórica	Fino Trato Gold [®]
		GII (n=7)		
	M1	GI (n=7)		
		GII (n=7)		
Perda de peso (n=14)	M1	GIII (n=7)	Ração Normocalórica	Fino Trato Adulto [®]
		GIV (n=7)	Ração Hipocalórica	Formulação especial
	M2	GIII (n=7)		
		GIV (n=7)		

O manejo alimentar da etapa perda de peso constou de duas refeições diárias, oferecidas individualmente e água a vontade. Para a determinação da quantidade a ser ofertada diariamente, considerou-se a restrição de 60% da necessidade energética de manutenção (NEM), calculada a partir do peso do animal obtido no final da etapa de ganho de peso. A quantidade foi estabelecida a partir da divisão do consumo energético diário pela densidade energética por grama da ração. O cálculo foi efetuado utilizando-se as fórmulas seguintes, de acordo com HAND (1989) e NORRIS & BEAVER (1993).

$$NEM \text{ (Kcal EM/dia)} = 2 [(30 \times \text{peso final}) + 70]$$

$$CED \text{ (Kcal/dia)} = NEM \times 0,60$$

$$\text{Quantidade a ser fornecida (g)} = CED \text{ (kcal/dia)} / DE \text{ (kcal/g)}$$

Onde:

NEM = necessidade energética para manutenção;

CED = consumo energético diário;

DE = densidade energética.

A composição nutricional das dietas utilizadas encontra-se no Quadro 4.

QUADRO 4 – Composição nutricional das dietas experimentais

Nutriente ¹	Ração Hipercalórica ²	Ração Normocalórica ²	Ração Hipocalórica ³
Umidade (máx. %)	12,0	12,0	12,0
Proteína bruta (mín. %)	25,0	22,0	28,0
Extrato etéreo (mín. %)	14,0	10,0	7,0
Fibra bruta (máx. %)	2,0	3,0	7,0
Matéria mineral (máx. %)	7,0	10,0	10,0
Cálcio (máx. %)	1,5	2,0	2,0
Fósforo (mín. %)	1,0	1,0	1,0
Energia metabolizável (kcal)	3800	3600	3100

1 - Valores expressos sobre a matéria seca;

2 - Enriquecimento por quilograma de produto: Vitamina A 10000 UI/g, Vit. D3 875 UI/g, Vit. E 75 mg/kg, Vit. K3 1mg/kg, Vit. B1 2 mg/kg, Vit. B2 4,5 mg/kg, Vit. B6 2,12mg/kg, Vit. B12 37,5 mcg/kg, Ácido pantotênico 15 mg/kg, Niacina 31,25 mg/kg, Ácido fólico 0,25 mg/kg, Biotina 31,25 mcg/kg, Manganês 19,32 mg/kg, Zinco 173,29 mg/kg, Ferro 213,28 mg/kg, Cobre 19,05 mg/kg, Cobalto 10,13 mg/kg, Iodo 2,49 mg/kg, Selênio 0,47 mg/kg;

3 - Vitamina A 12000 UI/g, Vit. D3 1050 UI/g, Vit. E 90 mg/kg, Vit. K3 1,2 mg/kg, Vit. B1 2,4 mg/kg, Vit. B2 5,4 mg/kg, Vit. B6 2,55 mg/kg, Vit. B12 45 mcg/kg, Ácido pantotênico 18 mg/kg, Niacina 37,5 mg/kg, Ácido fólico 0,30 mg/kg, Biotina 37,50 mcg/kg, Manganês 20,81 mg/kg, Zinco 198,28 mg/kg, Ferro 233,24 mg/kg, Cobre 20,79 mg/kg, Cobalto 12,13 mg/kg, Iodo 2,79 mg/kg, Selênio 0,51 mg/kg;

4.4 Avaliações laboratoriais

4.4.1 Variáveis analisadas

A função e integridade renal foram avaliadas por meio da determinação da densidade específica urinária, quantificação de uréia e creatinina sérica, aplicação do índice PU:CrU e determinação da atividade urinária da GGT.

A função e integridade hepática foram avaliadas por meio da determinação da atividade sérica de ALT, ALP e GGT e concentração sérica de albumina, colesterol total, bilirrubina total, direta e indireta.

4.4.2 Colheita e processamento das amostras

Os testes laboratoriais foram realizados com os animais em jejum alimentar de 12 horas. No soro foram determinadas: uréia, creatinina, GGT, ALT, ALP, albumina, colesterol total, bilirrubina total, direta e indireta e na urina: creatinina, proteína total, GGT e densidade específica.

Para a realização das provas bioquímicas séricas foram colhidos 10ml de sangue por punção da veia jugular com os animais mantidos em decúbito lateral. O sangue era depositado em tubos a vácuo, descartáveis, de vidro (Vacutainer® - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Brasil), com tampa e sem anticoagulante. Após a colheita as amostras permaneceram em banho-maria a 37°C por 5 minutos para coagulação e retração do coágulo, em seguida centrifugados por 5 minutos a 3.000rpm para obtenção do soro.

As amostras de 10ml de urina, foram colhidas pela técnica de cistocentese com os animais contidos em decúbito dorsal. A bexiga urinária era localizada por meio de palpação, a pele da região higienizada com álcool iodado e a punção realizada utilizando-se agulha de 25x7mm.

Todas as análises foram realizadas imediatamente após a colheita, com as alíquotas refrigeradas. Por segurança alíquotas adicionais de soro e urina foram separadas em microtubos de polipropileno de 1,5 ml (Eppendorf® - Alemanha) e submetidas a congelamento (-20 °C).

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HV/EV/UFG, utilizando-se reagentes comerciais padronizados (Labtest® – Labtest Diagnóstica S. A. – Lagoa Santa – MG) na temperatura de 37°C. As reações foram processadas de acordo com as orientações do fabricante e as leituras foram feitas em espectrofotômetro semi-automático (Analisador Bioquímico Bio 2000® - Bioplus Ltda – Barueri - SP), em comprimento de onda específico para cada parâmetro.

A) Bioquímica sanguínea

A albumina foi quantificada por meio do método colorimétrico, por reação com o verde de bromocresol. A determinação da atividade sérica de ALT

foi realizada em ensaio cinético pelo método UV, a GGT em ensaio cinético contínuo pelo método de Szasz modificado e a ALP em reação colorimétrica pelo método de Roy modificado. A uréia foi dosada por meio de método enzimático-colorimétrico, por reação com a urease. A creatinina pelo método cinético, por reação com picrato alcalino. O colesterol total foi quantificado pelo método colorimétrico em reação catalisada pela colesterol oxidase. As bilirrubinas direta e total foram determinadas por reação de ponto final com o ácido sulfanílico diazotado e a indireta calculada pela diferença entre a total e a direta, estando as amostras acondicionadas protegidas da luminosidade com papel alumínio.

B) Bioquímica urinária

A concentração de proteína urinária foi quantificada pelo método colorimétrico, por reação com o vermelho de pirogalol. A metodologia empregada para creatinina foi a mesma utilizada para sua mensuração sérica, com a amostra representada pela urina diluída na proporção de 1:25. A atividade da GGT foi mensurada em ensaio cinético contínuo pelo método de Szasz modificado. Segundo DESCHEPPER et al. (1989) a variação na atividade das enzimas urinárias está relacionada à densidade urinária das amostras. Sendo assim, utilizou-se a densidade de 1.025 como fator de correção dos amostras colhidas por meio da seguinte fórmula:

$$X = Y \times 25 / Z$$

Onde:

X = atividade da GGT urinária calculada;

Y = atividade da GGT urinária da amostra;

Z = últimos dois dígitos da densidade urinária da amostra.

C) Relação PU:CrU

O índice proteína urinária:creatinina urinária foi calculado conforme citado por FINCO (1995), dividindo-se os valores de proteína urinária pelos de creatinina urinária, visando a verificação de lesão glomerular e/ou tubular renal.

4.4.3 Valores de referência

Os valores de normalidade considerados para os testes laboratoriais realizados estão apresentados no Quadro 5.

QUADRO 5 – Intervalo de referência das variáveis analisadas

Variável	Intervalo	Unidades
Uréia	15 - 40 ²	mg/dL
Creatinina	0,5 - 1,5 ¹	mg/dL
GGT urina	9 - 39 ⁵	UI/L
Densidade	1,030 - 1,050 ⁴	-
Relação PU:CrU	< 0,5 ³	-
Albumina	2,6 - 3,3 ¹	g/dL
Colesterol total	100 - 300 ²	mg/dL
ALT	21 - 102 ¹	UI/L
ALP	20 - 156 ¹	UI/L
GGT soro	1,2 - 6,4 ¹	UI/L
Bilirrubina direta	0,06 - 0,12 ¹	mg/dl
Bilirrubina indireta	0,01 - 0,49 ¹	mg/dl
Bilirrubina total	0,1 - 0,6 ¹	mg/dl

¹KANEKO (1997); ²BUSH (1999); ³LULICH & OSBORNE (1990); ⁴WILIARD et al. (1994); ⁵SANTIN (2003).

4.5 Análise estatística

Após a tabulação dos dados foi elaborada análise estatística descritiva para verificação dos valores de média, desvio-padrão e coeficiente de variação (CV).

Todos os dados foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Aqueles que apresentaram distribuição normal a comparação entre grupos, nos diferentes momentos, foi realizada por meio do teste de Student para dados independentes. Na comparação entre os momentos,

dentro de cada grupo, utilizou-se o teste de Student para dados pareados. Os testes acima citados foram executados pelo programa computacional SPSS versão 15.0 para Windows, 2005, de acordo com as recomendações de SAMPAIO (1998) e MONTEIRO FILHO (2004).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção dos animais foi criteriosa, procurou-se escolher apenas animais saudáveis e de temperamento dócil, preocupação fundamentada no fato de que muitas enfermidades podem acarretar uma série de alterações clínicas e laboratoriais, além do risco de transmissão de doenças entre os animais e destes para a equipe de pesquisadores, o que comprometeria os objetivos do trabalho.

A decisão de se utilizar apenas cadelas baseou-se na literatura consultada, pois segundo HOUPPT et al. (1979) e JEUNETTE et al. (2004), cadelas submetidas à ovariectomia desenvolvem modificações comportamentais e metabólicas como aumento do consumo alimentar, redução da atividade física e da necessidade energética para manutenção do peso corporal ideal, favorecendo os objetivos do trabalho.

Considerando as condições estruturais disponíveis para realização da pesquisa, não foi possível eliminar a influência proveniente da presença dos outros cães, salientando que todos foram submetidos às mesmas condições, estando, portanto, sujeitos às mesmas variações. Sendo assim, como os cães tendem a aumentar a quantidade ingerida quando consomem alimentos na presença de outros cães, processo conhecido como facilitação social, a oferta de alimento à vontade, conforme adotado na pesquisa em questão pressupõe incentivo ao consumo e favoreceu o desenvolvimento do sobrepeso.

Por outro lado, nos tratamentos para perda de peso a restrição energética foi calculada individualmente, o que resultou também em restrição da quantidade oferecida, rapidamente consumida por completo, por isso optou-se por dividir o aporte energético diário em duas refeições, oferecidas pontualmente em horários pré-definidos para minimizar o efeito estressante da restrição alimentar.

Em função do condicionamento das cadelas aos horários das refeições, observou-se que nesses momentos os animais apresentavam-se inquietos e vocalizando. Segundo HOUPPT (1982) cães e gatos adaptam-se rapidamente a horários fixos para suas refeições, o que se manifesta tanto do âmbito comportamental quanto fisiológico. Em geral, os mesmos demonstram aumento do nível de atividade nos horários das refeições, com isso incrementam suas secreções e motilidade gástrica, preparando-se para digestão.

A duração da etapa de ganho de peso foi de 16 a 28 semanas e a perda de peso de duas a 21 semanas, perfazendo quase um ano de trabalho de campo. Acredita-se que a extensa e heterogênea duração dos protocolos de ganho e perda de peso, entre outras causas, seja atribuída a diversidade genética dos animais, haja vista a utilização de cães sem raça definida. Segundo EDNEY & SMITH (1986) algumas raças são mais predispostas. Fato que poderia ter salientado as diferenças verificadas.

A considerar os resultados obtidos nos exames laboratoriais em M0, onde os parâmetros avaliados apresentavam-se dentro da normalidade, definiu-se que o período de adaptação de 30 dias foi satisfatório para estabelecer a higidez das cadelas. Este período de tempo também foi suficiente para comportar realização dos exames complementares, aplicação de medidas profiláticas, realização do procedimento cirúrgico e pós-operatório e, ao seu final, os animais já estavam habituados com o local, horário, tipo de alimento, presença de outros cães e com a equipe de pesquisadores e auxiliares.

Tendo em vista os objetivos de se avaliar as conseqüências do ganho e perda de peso por meio de diferentes dietas sobre a função renal e hepática de cadelas adultas, os resultados serão apresentados tomando-se por base o percentual de peso ganho e não o tempo decorrido para que estes eventos ocorressem.

5.1 Ganho de peso

Ao final do protocolo de ganho de peso observou-se que metade dos animais (n=7) apresentava o sobrepeso mínimo (GI) estipulado para iniciarem a perda de peso, com percentual médio de 14,58%, enquanto no GII este valor foi de 20,43% ($p < 0,05$), como representado na Figura 1.

No M0 a dieta hipercalórica ainda não estava sendo oferecida, por isso o percentual de GP neste momento foi igual a zero. Assim, na comparação entre os momentos (Figura 1) constataram-se diferenças significativas ($p < 0,05$).

A comparação entre os grupos de 14,58% e 20,43% de sobrepeso/obesidade encontra sustentação nas afirmações de LEWIS et al.

(1994), segundo os quais os efeitos deletérios relacionados ao excesso de peso começam a se manifestar quando o peso corporal excede o ideal em 15%.

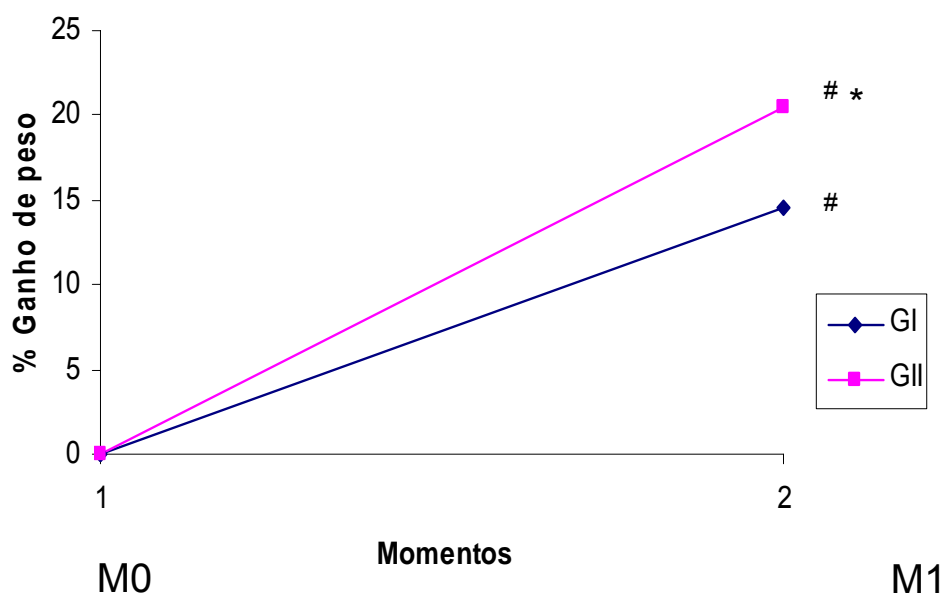


FIGURA 1 – Percentual de ganho de peso dos grupos GI e GII nos momentos M0 (peso inicial) e M1 (sobrepeso máximo), Goiânia, 2008
 # diferença estatística entre M0 e M1;
 * diferença estatística entre GI e GII.

5.1.1 Avaliação da função renal

A obtenção de resultados laboratoriais confiáveis depende, inicialmente, de uma adequada colheita e conservação das amostras a serem examinadas. Além disso, requer a utilização de reagentes em bom estado de conservação, de vidrarias limpas e secas, de técnicas padronizadas e de aparelhos bem calibrados e criteriosamente manuseados no momento da realização das análises, como citado por COLES (1984) e OSBORNE (1995). Todos esses aspectos foram levados em consideração durante a realização das provas bioquímicas.

Os resultados relativos às provas que avaliaram a função renal na etapa de ganho de peso encontram-se apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Médias, desvios-padrão e coeficientes de variação (%) das concentrações de uréia, creatinina, GGT na urina, densidade urinária e relação PU:CrU nos momentos M0 (peso inicial) e M1 (sobrepeso máximo) para os grupos GI (menor sobrepeso) e GII (maior sobrepeso), Goiânia, 2008

Variável	Grupos	M0	M1
Uréia	GI (n=7)	32,50 ^a ± 4,12 (12,69)	51,44 ^b ± 16,28 (31,65)
	GI (n=7)	36,63 ± 5,96 (16,27)	40,21 ± 11,92 (29,63)
Creatinina	GI (n=7)	1,21 ^A ± 0,18 (15,35)	1,13 ± 0,26 (23,28)
	GI (n=7)	1,04 ^B ± 0,05 (5,12)	0,98 ± 0,27 (27,74)
GGT urina	GI (n=7)	18,72 ± 4,61 (24,62)	16,18 ± 3,79 (23,41)
	GI (n=7)	21,56 ± 6,20 (28,77)	20,64 ± 12,82 (62,11)
Densidade urinária	GI (n=7)	1.054 ± 0,015 (1,45)	1.055 ± 0,009 (0,81)
	GI (n=7)	1.040 ± 0,020 (1,92)	1.053 ± 0,049 (1,31)
Relação PU:CrU	GI (n=7)	0,13 ± 0,05 (43,40)	0,10 ± 0,03 (31,91)
	GI (n=7)	0,16 ± 0,09 (55,93)	0,11 ± 0,04 (39,44)

^{ab} Médias seguidas por letras minúsculas, dentro da mesma linha, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados pareados, com nível de significância de 5%.

^{AB} Médias seguidas por letras maiúsculas, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados independentes, com nível de significância de 5%.

Letras iguais, representando ausência de diferença, foram omitidas.

A) Uréia e creatinina séricas

Os níveis séricos médios de uréia foram maiores no M1 para os grupos GI ($p < 0,05$) e GII ($p > 0,05$). Este aumento pode estar relacionado ao elevado consumo de proteína, 25% de PB, na dieta oferecida à vontade. Resultados semelhantes foram observados por FERREIRA (2006) avaliando a função renal de cães adultos obtiveram níveis séricos de uréia de 36,46 mg/dL, 40,20 mg/dL e

49,88 mg/dL nos grupos alimentados com 12%, 22% e 32% de PB, respectivamente.

As maiores concentrações de uréia verificadas neste estudo é o resultado do elevado consumo protéico. Para CHEW & DIBARTOLA (1992) e WHELTON et al. (1998) a uréia é o principal produto metabólico do catabolismo protéico do organismo, correspondendo a mais de 75% de todo nitrogênio não-protéico excretado.

Complementando a abordagem da função renal relativa a filtração glomerular, paralelamente à determinação da uréia foi realizada a dosagem de creatinina, pois segundo MEYER et al. (1995) a uréia pode ter sua concentração sérica modificada por diversos fatores não renais, por isso apontada como de valor limitado como indicador independente de função renal.

Na avaliação bioquímica sérica de creatinina os valores médios não diferiram entre os momentos nos dois grupos ($p > 0,05$). Estes resultados não acompanham o postulado por BRAUN et al. (2003), segundo os quais, cães adultos apresentam aumento da creatinina sanguínea quando ocorre ganho de peso.

Por outro lado verificou-se que no M0 os níveis de creatinina foram mais elevados no GI ($p < 0,05$). Resultado que pode ser atribuído às elevadas concentrações séricas deste metabólito observadas em três animais, que mesmo dentro dos valores de referência adotados contribuíram para elevação da média do grupo. Como os animais ainda não estavam recebendo o alimento hipercalórico, pode-se afirmar que este resultado não decorreu da aplicação do tratamento para ganho de peso, mas de variações individuais.

B) GGT urinária

A atividade urinária de GGT nos momentos M0 e M1, respectivamente, foi de 18,72 UI/L e 16,18 UI/L no GI e 21,56 UI/L e 20,64 UI/L no GII, sem diferenças entre os momentos e entre os grupos ($p > 0,05$). Indicando que o ganho de peso observado e a diferença entre os dois grupos não foram suficientes para comprometer a integridade morfológica dos túbulos. Sabendo que a GGT urinária provém dos túbulos proximais, segmento metabolicamente ativo do néfron,

segundo PRICE (2002) seria facilmente lesionado nas doenças renais, fato não observado no presente estudo.

C) Densidade específica urinária

Os valores médios para a densidade urinária não diferiram entre momentos e entre grupos ($p>0,05$), permanecendo dentro dos valores de referência adotados. Embora a ingestão de água não tenha sido quantificada, o experimento foi realizado em condições satisfatórias de oferta de líquidos, uma vez que segundo BACILA (2003) a densidade está sujeita, entre outras, às variações que dependem da maior ou menor ingestão de água.

D) Relação proteína urinária/creatinina urinária

A relação PU:CrU foi de 0,13 e 0,10 no GI e de 0,16 e 0,11 no GII para os momentos M0 e M1, respectivamente, não diferindo entre momentos e entre grupos ($p>0,05$). Verifica-se que os valores obtidos foram considerados normais. Segundo LULICH & OSBORNE (1990) valores superiores a 0,5 são indicativos de alteração da integridade morfo-funcional de glomérulos e túbulos. Sustentando estes resultados TOLEDO (2001), determinando o perfil eletroforético de proteínas urinárias em cães hípidos, encontrou valores de 0,13 para fêmeas.

5.1.2 Avaliação da função hepática

Devido à diversidade de funções desempenhadas pelo fígado, neste trabalho optou-se pela realização de vários testes que avaliam suas principais funções. Os testes funcionais incluem as substâncias produzidas no fígado, como albumina, globulina, uréia, fatores de coagulação e glicose, além de substâncias que dependem de processamento metabólico ou excreção hepáticos, tais como as bilirrubinas, ácidos biliares, amônia e colesterol (COLES, 1984; LASSEN, 2004).

Os resultados referentes às avaliações da função hepática na etapa de ganho de peso encontram-se apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 - Médias, desvios-padrão e coeficientes de variação (%) das concentrações de albumina, colesterol total, ALT, ALP, GGT no soro e bilirrubinas nos momentos M0 (peso inicial) e M1 (sobrepeso máximo) para os grupos GI (menor sobrepeso) e GII (maior sobrepeso), Goiânia, 2008

Variável	Grupos	M0	M1
Albumina	GI (n=7)	2,40 ± 0,87 (36,32)	3,35 ± 0,29 (8,74)
	GI (n=7)	2,58 ± 0,75 (28,97)	3,25 ± 0,35 (10,76)
Colesterol total	GI (n=7)	175,57 ^a ± 25,78 (14,68)	138,65 ^b ± 35,07 (25,29)
	GI (n=7)	156,28 ± 26,90 (17,21)	152,80 ± 43,29 (28,33)
ALT	GI (n=7)	40,37 ± 23,44 (58,07)	48,14 ± 31,66 (65,77)
	GI (n=7)	53,71 ± 23,82 (44,35)	39,71 ± 14,72 (37,08)
ALP	GI (n=7)	33,71 ± 6,13 (18,18)	29,43 ± 7,48 (25,42)
	GI (n=7)	32,14 ± 7,38 (22,96)	30,28 ± 2,89 (7,55)
GGT soro	GI (n=7)	8,25 ^a ± 2,63 (31,87)	4,66 ^b ± 2,66 (57,25)
	GI (n=7)	8,85 ^a ± 4,76 (53,75)	4,84 ^b ± 1,48 (30,50)
Bilirrubina direta	GI (n=7)	0,11 ± 0,08 (68,50)	0,10 ± 0,07 (65,32)
	GI (n=7)	0,05 ± 0,02 (32,40)	0,07 ± 0,05 (40,14)
Bilirrubina indireta	GI (n=7)	0,09 ± 0,07 (72,09)	0,08 ± 0,03 (37,42)
	GI (n=7)	0,09 ± 0,08 (89,58)	0,13 ± 0,12 (91,69)
Bilirubina total	GI (n=7)	0,21 ± 0,07 (36,68)	0,18 ± 0,05 (29,86)
	GI (n=7)	0,14 ^a ± 0,08 (63,24)	0,24 ^b ± 0,11 (60,76)

^{ab} Médias seguidas por letras minúsculas, dentro da mesma linha, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados pareados, com nível de significância de 5%. ($p < 0,05$).

^{AB} Médias seguidas por letras maiúsculas, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados independentes, com nível de significância de 5%. ($p < 0,05$). Letras iguais, representando ausência de diferença, foram omitidas.

A) Albumina e colesterol total

As médias da concentração de albumina não diferiram entre momentos e entre grupos ($p > 0,05$). No entanto, observa-se, discreta elevação nos níveis séricos de albumina acompanhando o ganho de peso, em concordância com SWANSON et al. (2004), os quais encontraram valores mais elevados de albumina no grupo de cães que ingeriram dieta com maior teor protéico, 30% de PB, em comparação com o alimentado contendo 22% de PB. KERR (2003) explica que a elevação nos níveis séricos de albumina, ainda que dentro do intervalo de referência, deve-se ao maior aporte hepático dos seus precursores ao fígado, provenientes de dietas com maiores níveis protéicos.

Os valores de albumina das cadelas dos dois grupos permaneceram dentro dos limites da normalidade, indicando síntese hepática adequada de proteína como citado por COLES (1984) e KERR (2003).

No presente estudo a quantificação da albumina, além de avaliar a capacidade de síntese hepática, auxiliou na investigação de problemas ligados à função renal, pois baixos valores de albumina podem estar associados à perda excessiva pelos glomérulos. Segundo LULICH & OSBORNE (1990) nas glomerulopatias ocorrem concentrações elevadas de uréia e creatinina e proteinúria intensa que termina por desencadear a hipoalbuminemia. Esses achados laboratoriais não foram observados nesse estudo.

No que se refere à quantificação sérica do colesterol total, sua concentração foi maior no M0 do GI ($p < 0,05$), sem diferença entre os grupos. Considerando a origem errante dos animais do presente estudo, situação de inobservância dos aspectos nutricionais, a adequada oferta de energia e nutrientes pode ter contribuído para melhora do equilíbrio metabólico, ocasionando níveis mais baixos de colesterol. Resultado semelhante foi obtido por DIEZ et al. (2004), que encontraram menores concentrações de colesterol nos cães obesos alimentados com dieta de menor nível energético, com pouca proteína e mais fibra.

Segundo GUYTON & HALL (2002), o colesterol exógeno, proveniente da dieta, é encontrado na circulação sob a forma de quilomícrons, já sua fração endógena, formada em diversas células corporais, se liga a proteínas constituindo as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e em maior quantidade as lipoproteínas

de alta densidade (HDL), por meio do qual é transportado dos tecidos periféricos ao fígado. Soma-se a isso a elevada proporção de proteínas na constituição das lipoproteínas, de um quarto a um terço de proteínas, sendo o restante representado pelos lipídeos. Portanto a melhoria na síntese protéica hepática observada ao final da etapa de ganho de peso das cadelas, também pode ter contribuído para uma melhor dinâmica das lipoproteínas auxiliando na redução do colesterol.

B) ALT, ALP e GGT no soro

A atividade sérica de ALT e ALP não diferiu entre momentos e entre grupos ($p > 0,05$). Em relação à ALT os resultados assemelharam-se aos obtidos por SWANSON et al. (2004), os quais atribuíram à idade (cães idosos) e não à dieta os efeitos da variação no comportamento desta enzima, sugerindo elevada adaptabilidade do órgão à diferentes composições da dieta, desde que atendidas todas exigências nutricionais.

Quanto à ALP os valores observados estão próximos ao obtidos por CARNEIRO (2006), que verificou concentrações de 35,75 UI/L no grupo alimentado à vontade. Estes resultados associados aos da ALT sugerem preservação da integridade morfológica de hepatócitos e ductos biliares, como citado por COLES (1984), pois em todos os momentos os valores estiveram dentro dos limites de referência adotados.

A atividade bioquímica sérica de GGT nos grupos GI e GII foi, em valores médios, respectivamente de 8,25 UI/L e 8,85 UI/L no M0 e 4,66 UI/L e 4,84 UI/L no M1, com diferença significativa ($p < 0,05$) somente na comparação entre momentos. Os valores obtidos no M0 permaneceram dentro dos valores de referência, fato não observado no M1, no qual a atividade sérica desta enzima encontrava-se ligeiramente elevada. Esta redução também pode estar associada à estabilização do metabolismo energético dos animais, com consequente otimização da fisiologia hepática. A quantificação de mais de uma enzima indicativa de colestase e/ou lesão de ductos biliares é importante para os cães, uma vez que a determinação da atividade sérica da ALP é um teste laboratorial sensível, porém pouco específico (KANEKO, 1997).

SWANSON et al. (2004) ao avaliar a bioquímica sérica de cães filhotes e idosos alimentados com diferentes dietas, encontraram apenas diferenças numéricas que apontaram maiores níveis de GGT, acima de 10,0 UI/L, nos animais idosos alimentados com dieta de maior nível protéico (28%). Esses valores são ligeiramente superiores aos encontrados no presente estudo no M0.

C) Bilirrubinas

Foram determinadas as bilirrubinas indireta, total e direta. A fração indireta liberada no plasma se liga à albumina, que a carrega para os hepatócitos, onde é conjugada pela enzima UDP – glicuronil-transferase em ácido glicurônico. A forma conjugada (direta) é secretada pelos canalículos biliares e excretada pela bile na luz intestinal, onde é degradada por bactérias a urobilinogênio para sua excreção via fezes. Parte é absorvida, retornando à grande circulação, é novamente excretada pela bile, rota conhecida como ciclo entero-hepático, pequena quantidade que escapa a reexcreção é eliminada na urina (MEYER & HARVEY, 2004).

Para as bilirrubinas direta e indireta não foram encontradas diferenças na comparação entre grupos e entre momentos ($p > 0,05$), no entanto em valores numéricos as frações direta e indireta apresentaram-se mais elevadas no M1 do GII. Em relação à bilirrubina total verificou-se aumento significativo no M1 do GII ($p < 0,05$), refletindo o discreto aumento observado nas outras duas frações. No entanto, os resultados permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie, inclusive a concentração de 0,24 mg/dL observada para bilirrubina total. Além disso, não foram observadas fezes e urina escurecidas, fezes descoradas ou esteatorréia, sinais clínicos de icterícia pré e pós-hepática, como evidenciado por KERR (2003).

5.2 Perda de peso

Os animais foram redistribuídos com a finalidade de equiparar as médias de ganho de peso nos dois grupos, pois o objetivo nesta etapa foi o de comparar o efeito de duas dietas para a perda de peso. Desta forma, a média de

GP nos animais que compuseram o GIII foi de 16,80% e o GIV 18,21%. Na figura 2 verifica-se que a perda de peso dos animais foi significativa ($p < 0,05$), no entanto não registrou-se diferença entre os percentuais de ganho e perda de peso entre os grupos ($p > 0,05$).

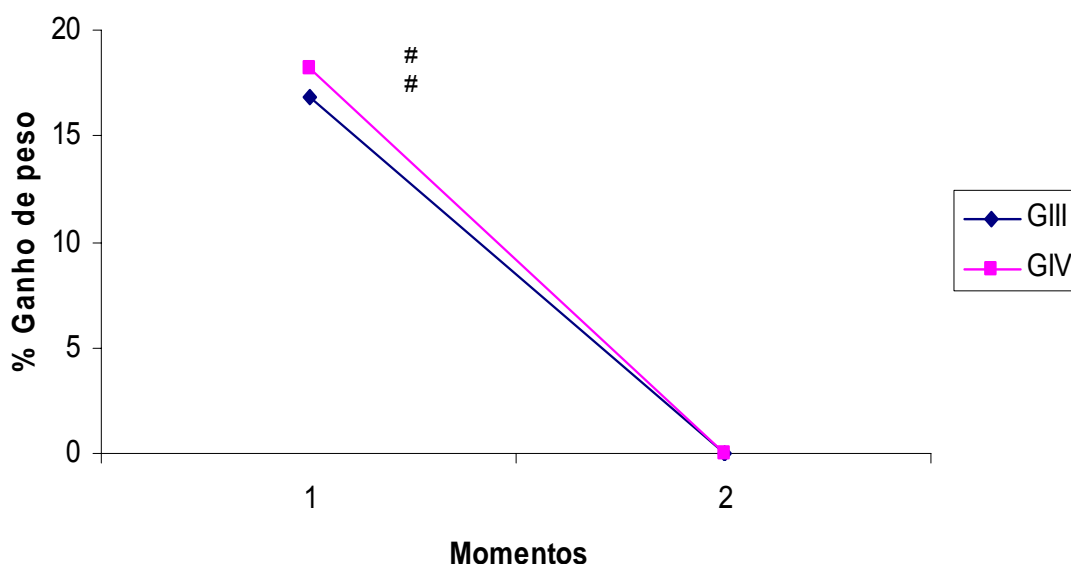


FIGURA 2 – Percentual de ganho de peso dos grupos GIII e GIV nos momentos M1 (sobrepeso máximo) e M2 (peso final). Goiânia, 2008
diferença estatística entre M0 e M1.

5.2.1 Avaliação da função renal

Os resultados referentes às avaliações da função renal na etapa de perda de peso encontram-se apresentados na Tabela 3.

A) Uréia e creatinina

A maior concentração de uréia observada no M1 em relação a M2 no GIII ($p < 0,05$), possivelmente está relacionada ao maior consumo de proteína, pois os animais eram alimentados a vontade, comportamento semelhante foi observado no GIV, no entanto a redução não foi significativa ($p > 0,05$). Segundo WHELTON et al. (1998) por se tratar do principal produto do catabolismo protéico

do organismo, o menor aporte dietético de proteína implica em diminuição dos níveis circulantes de uréia.

TABELA 3 - Avaliação bioquímica renal no momento de sobrepeso máximo (M1) e ao final da perda de peso (M2) em cadelas alimentadas com dieta normocalórica (GIII) e hipocalórica (GIV) para perda de peso, com valores de médias, desvios-padrão e coeficientes de variação (%), Goiânia, 2008

Grupos	M1	M2
Uréia		
GIII (n=7)	42,87 ^a ± 13,14 (30,6)	22,91 ^b ± 5,54 (24,19)
GIV (n=7)	48,79 ± 16,96 (34,77)	33,20 ± 11,85 (35,68)
Creatinina		
GIII (n=7)	1,00 ± 0,29 (28,87)	1,07 ± 0,16 (14,97)
GIV (n=7)	1,11 ± 0,25 (22,84)	1,16 ± 0,30 (25,86)
GGT urina		
GIII (n=7)	20,54 ± 8,44 (41,08)	23,18 ± 5,98 (25,79)
GIV (n=7)	16,27 ± 10,40 (63,92)	22,55 ± 8,5 (37,71)
Densidade urina		
GIII (n=7)	1.051 ± 0,011 (1,04)	1.043 ± 0,016 (1,55)
GIV (n=7)	1.057 ^a ± 0,011 (1,08)	1.037 ^b ± 0,009 (0,82)
Relação PU:CrU		
GIII (n=7)	0,12 ± 0,04 (34,03)	0,08 ± 0,05 (62,41)
GIV (n=7)	0,09 ± 0,03 (32,61)	0,07 ± 0,02 (30,45)

^{ab} Médias seguidas por letras minúsculas, dentro da mesma linha, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados pareados, com nível de significância de 5%. (p<0,05).

^{AB} Médias seguidas por letras maiúsculas, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados independentes, com nível de significância de 5%. (p<0,05).

Letras iguais, representando ausência de diferença, foram omitidas.

Na avaliação bioquímica sérica de creatinina os valores médios em M1 e M2 foram, respectivamente, de 1,00 mg/dL e 1,07 mg/dL para GIII e 1,11 mg/dL e 1,16 mg/dL para GIV ($p>0,05$), não diferindo na comparação entre momentos e entre grupos. Estes resultados estão em concordância com SWANSON et al. (2004), que ao avaliarem o perfil bioquímico sérico de filhotes e cães idosos atribuíram à idade, não à dieta, os efeitos da elevação dos níveis séricos de creatinina.

DIEZ et al. (2004) também não verificaram diferença na concentração de creatinina sérica durante redução de peso em Beagles por meio de dietas com 23,8% e 45,7% de PB, sendo de 0,88mg/dL e 0,87mg/dL para os grupos que ingeriram a primeira e segunda dietas, respectivamente, valores inferiores aos encontrados no presente estudo.

B) GGT urina

A atividade urinária de GGT nos momentos M1 e M2 foi respectivamente de 20,54UI/L e 23,18UI/L no GIII e 16,27UI/L e 22,55UI/L no GIV, sem diferença na comparação entre momentos e entre os grupos ($p>0,05$). Esses resultados indicam que tanto na etapa de ganho quanto na perda de peso a integridade tubular foi mantida.

C) Densidade específica urinária

A densidade urinária representa o número de partículas por unidade de solvente. Verificou-se que na comparação entre momentos a concentração da urina foi maior quando os animais eram alimentados à vontade (M1), entretanto essa diferença foi significativa ($p<0,05$) somente no GIV. Resultados semelhantes foram obtidos por FERREIRA (2006) que observou maiores concentrações urinárias acompanhando a elevação dos níveis protéicos da dieta (1.015 – 12%PB; 1.023 - 22%PB e 1.044 - 32%PB), possivelmente para permitir a eliminação do excesso de metabólitos.

D) Relação proteína urinária/creatinina urinária

A relação PU:CrU calculada foi de 0,12 e 0,08 no GIII e 0,09 e 0,07 no GIV, respectivamente para M1 e M2, sem diferença na comparação entre momentos e entre os grupos ($p>0,05$). Esses valores são inferiores aos relatados por CARNEIRO (2006) de 0,27 e 0,24 para cães machos alimentados, respectivamente, à vontade e de forma restrita. Pode-se inferir que esta diferença entre os valores obtidos nos dois estudos se deve a diferença de sexo entre os animais, pois REGO et al. (2001), estudando cães hípidos, constataram valores significativamente mais elevados para machos em relação a fêmeas.

5.2.2 Avaliação da função hepática

Os resultados relativos às provas que avaliaram a função hepática na etapa de perda de peso encontram-se apresentados na Tabela 4.

A) Albumina e colesterol total

As concentrações médias de albumina não diferiram entre os momentos e entre os dois grupos ($p>0,05$). No entanto observou-se que, em valores numéricos, os níveis de albumina foram menores no grupo alimentado com menor teor protéico (GIII), reforçando a relação entre proteína dietética e a síntese de albumina pelo fígado (KERR, 2003 e SWANSON et al., 2004).

Em relação à quantificação do colesterol total constatou-se que com a perda de peso houve diminuição nas concentrações séricas deste, entretanto esta redução foi significativa apenas nos animais do GIV ($p<0,05$). Na comparação entre as dietas observou-se que a concentração foi menor no grupo que recebeu a alimentação hipocalórica, 101,44mg/dL versus 131,43mg/dL ($p<0,05$). Estes resultados diferem dos obtidos por DIEZ et al. (2004), que ao trabalharem com dietas de maior e menor densidade energética para perda de peso obtiveram ao final dos tratamentos níveis séricos de colesterol de 215 mg/dL e 281 mg/dL, respectivamente. Essa diferença pode ser atribuída à composição nutricional das dietas hipocalóricas, visto que neste trabalho foi de 28% e 7% respectivamente para PB e fibra bruta e no de DIEZ et al. (2004) foi de 23,8% e 23,3%.

TABELA 4 - Avaliação bioquímica hepática no momento de sobrepeso máximo (M1) e ao final da perda de peso (M2) em cadelas alimentadas com dieta normocalórica (GIII) e hipocalórica (GIV) para perda de peso, com valores de médias, desvios-padrão e coeficientes de variação (%), Goiânia, 2008

GRUPOS	MOMENTOS	
	M1	M2
Albumina		
GIII (n=7)	3,27 ± 0,35 (10,84)	2,81 ± 0,60 (21,36)
GIV (n=7)	3,34 ± 0,29 (8,78)	3,13 ± 0,32 (10,23)
Colesterol total		
GIII (n=7)	151,14 ± 39,58 (26,19)	131,43 ^A ± 28,43 (21,64)
GIV (n=7)	140,31 ^a ± 39,82 (28,38)	101,44 ^{b,B} ± 10,51 (10,36)
ALT		
GIII (n=7)	44,29 ± 33,43 (75,48)	28,86 ± 8,88 (30,76)
GIV (n=7)	43,57 ± 11,98 (27,50)	41,00 ± 13,01 (31,74)
ALP		
GIII (n=7)	30,86 ± 3,85 (12,47)	43,86 ± 16,87 (38,46)
GIV (n=7)	28,86 ± 6,67 (23,11)	32,86 ± 4,78 (14,54)
GGT soro		
GIII (n=7)	4,75 ^a ± 2,75 (57,81)	8,21 ^b ± 2,73 (33,30)
GIV (n=7)	4,74 ^a ± 1,32 (27,93)	8,27 ^b ± 2,89 (35,01)
Bilirrubina direta		
GIII (n=7)	0,10 ± 0,03 (50,12)	0,11 ± 0,02 (15,04)
GIV (n=7)	0,12 ± 0,05 (45,79)	0,11 ± 0,04 (34,21)
Bilirrubina indireta		
GIII (n=7)	0,15 ± 0,13 (86,74)	0,13 ± 0,08 (63,10)
GIV (n=7)	0,08 ± 0,04 (43,90)	0,09 ± 0,04 (41,96)
Bilirrubina total		
GIII (n=7)	0,22 ± 0,15 (68,60)	0,21 ± 0,07 (32,87)
GIV (n=7)	0,20 ± 0,04 (20,85)	0,20 ± 0,04 (19,16)

^{ab} Médias seguidas por letras minúsculas, dentro da mesma linha, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados pareados, com nível de significância de 5%. (p<0,05).

^{AB} Médias seguidas por letras maiúsculas, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente por meio do teste de Student para dados independentes, com nível de significância de 5%. (p<0,05).

Letras iguais, representando ausência de diferença, foram omitidas.

Já está estabelecido que a composição da dieta interfere com os níveis séricos de colesterol. Segundo WAKSHLAG et al. (2003) dietas com pouca proteína e moderado aumento de carboidratos, independente da fonte protéica, aciona no organismo mecanismos que transformam o excesso de energia em massa gorda, elevando os níveis séricos de colesterol.

B) ALT, ALP e GGT soro

As concentrações séricas de ALT e ALP não diferiram entre os momentos e entre os grupos ($p > 0,05$). Resultados semelhantes foram obtidos por DIEZ et al. (2004), os quais também não constataram diferença na atividade séricas destas enzimas em cães submetidos a dietas para perda de peso.

A atividade sérica de GGT foi maior no M2 que no M1 ($p < 0,05$), com médias de 8,21 UI/L e 8,27 UI/L no M2 e 4,74 UI/L e 8,27 UI/L no M1, respectivamente no GIII e GIV. Ao término da etapa de emagrecimento, a atividade sérica da GGT apresentou valores muito próximos do M0. É possível que a restrição energética possa ter desencadeado uma ligeira alteração nas células dos ductos biliares, entretanto essa alteração não afetou a produção ou a excreção de ALP.

C) Bilirrubinas

As concentrações de bilirrubina, fração direta e indireta, bem como os valores médios de bilirrubina total não diferiram entre momentos e entre grupos ($p > 0,05$), similarmente aos resultados encontrados por SWANSON et al. (2004), os quais verificaram que a concentração de bilirrubinas influenciada pela idade dos animais, se adultos ou filhotes, mas não pela diferente composição das dietas.

A avaliação conjunta dos resultados deste trabalho evidenciou que pequenas diferenças foram encontradas entre os grupos estudados. Na etapa de ganho de peso essa resposta pode ser atribuída à pequena magnitude da diferença de sobrepeso entre os grupos e ao curto período permanecido na condição de sobrepeso. Na perda de peso, ao se avaliar as dietas empregadas em outros experimentos, observa-se que são discretas as diferenças quanto à composição nutricional das dietas comparadas no trabalho em questão.

6 CONCLUSÕES

- ❖ A presença de sobrepeso ou obesidade por curto período de tempo não induz falha na função renal e hepática de cadelas sem raça definida;
- ❖ O estabelecimento de um programa de perda de peso utilizando dieta normocalórica é tão eficaz quanto o realizado com dieta hipocalórica, considerando tanto a redução do peso quanto a manutenção da função renal e hepática de cadelas sem raça definida.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, L. A.; TALWALKAR, J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v.40, n.1, p.34-38, 2006.
2. AINSLIE, D. A.; PROIETTO, J.; FAM, B. C.; THORBURN, A. W. Short-term high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.71, n.2, p.438-442, 2000.
3. AIZAWA-ABE, M.; OGAWA, Y.; MAZUZAKI, H.; EBIHARA, K.; SATOH, N.; IWAI, H.; MATSUOKA, N.; HAYASHI, T.; HOSODA, K.; INOUE, G.; YOSHIMASA, Y.; NAKAO, K. Pathophysiological role of leptin in obesity related hypertension. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v.105, n.9, p.1243-1252, 2000.
4. ARMSTRONG, P. J.; LUND, E. M. Changes in body composition and energy balance with aging. **Veterinary Clinical Nutrition**, New Jersey, v. 3, p. 83-87, 1996.
5. AZAIN, M. J. Conjugated linoleic acid and its effects on animal products and health in single-stomach animals. **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v.62, n.2, p.319-328, 2003.
6. BACILA, M. **Bioquímica veterinária**. 2.ed. São Paulo: Robe Editorial, 2003. 583p.
7. BACON, B.R.; FARAVASH, J.; JANNY, C. G.; NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**, Baltimore, v.107, n.4, p.1103-1109, 1994.
8. BANKS, W. A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. **Current Pharmaceutical Design**, Schiphol, v.7, n.2, p.125-133, 2001.
9. BIDDINGER, S. B.; KAHN, C. R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v.68, p.123-158, 2006.
10. BIOURGE, V.; HENROTEAUX, M.; ISTASSE, L.; GIELEN, M.; BIENFAIT, J. M. Traitement d'un cas d'obésité chez une chienne. **Annales de médecine vétérinaire**, Bruxelles, v.131, n.3, p. 419-424, 1987.
11. BLANCHARD, G.; NGUYEN, P.; GAYET, C.; LERICHE, I.; SILIART, B.; PARAGON, B. Rapid weight loss with a high-protein low-energy diet allows the recovery of ideal body composition and insulin sensitivity in obese dogs. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.134, n.8, p.2148-2150, 2004.
12. BLOOMFIELD, G. L.; SUGARMAN, H. J.; BLOCKER, C. R.; GEHR, T. W. B.; SICA, D. A. Chronically increased intraabdominal pressure produced systemic

hypertension in dogs. **International Journal of Obesity**, London, v.24, n.7, p.819-824, 2000.

13.BONNET, F.; DEPRELE, C.; SASSOLAS, A.; MOULIN, P.; ALAMARTINE, E.; BERTHEZENE, F.; BERTHOUX, F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v.37, n.4, p.720-727, 2001.

14.BORGES, F. M. O. Dietas Específicas Para Pacientes Especiais. In: SIMPÓSIO NUTRIÇÃO DE PETS DA ALLTECH / ESCOLA DE VETERINÁRIA UFSM, 2003, Belo Horizonte. **Anais ...**, Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2003. 27p.

15.BRANDÃO, A. P.; BRANDÃO, A. A.; NOGUEIRA, A. R.; SUPLICY, H.; GUIMARÃES, J. H.; OLIVEIRA, J. E. P. Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.84, n.1, p.1-27, 2005.

16.BRUNT, E. M.; NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; OLIVER, D.; WEHMEIER, K. R.; BACON, B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. **Human Pathology**, Philadelphia, v.35, n.9, p.1070-1082, 2004.

17.BUGIANESI, E.; LEONE, N.; VANNI, E.; MARCHESINI, G.; BRUNELLO, F.; CARUCCI, P.; MUSSO, A.; DE PAOLIS, P.; CAPUSSOTTI, L.; SALIZZONI, M.; RIZZETTO, M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 123, n.1, p.134-140, 2002.

18.BURKHOLDER, W. J.; TOLL, P. W. Obesity. In: HAND, M. S.; TATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSCH, P. **Small animal clinical nutrition**. 4. ed. Topeka: Mark Morris Institute, p. 401-425, 2000.

19.BUSH, B. M. **Interpretación de los análisis de laboratorio para clínicos de pequeños animales**. Espanha: Harcourt, 1999. 616p.

20.CAMPFIELD, L. A.; SMITH, F. J. Neurobiology of OB protein (leptin). **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v.57, n.4, p.429-440, 1998.

21.CARNEIRO, S. C. M. C. **Desempenho, metabolismo e desenvolvimento esquelético de filhotes de cães da raça dogue alemão sob dois regimes alimentares**. 2006. 138f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

22.CARROLL, J. F.; HUANG, M.; HESTER, R. L.; COCKRELL, K.; MIZELLE, H. L. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. **Hypertension**, Dallas, v.26, n.3, p.465-470, 1995.

23.CASE, L. P., CAREY, D.P., HIRAKAWA, D.A. **Nutrição canina e felina – Manual para profissionais**. Philadelphia: Harcourt Brace, 1998, 424 p.

24.CENTER, S. A.; JOHNSON, S. E.; BUNCH, S. E. Pathophysiology, laboratory diagnosis and diseases of the liver. In: ETTINGER, S.; FELDMAN, E. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. cap.16, p.1745-1899.

25.CHAGNAC, A.; WEINSTEIN, T.; HERMAN, M.; HIRSH, J.; GAFTER, U.; ORI, Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v.14, n.6, p.1480-1486, 2003.

26.CHEN, J.; MUNTNER, P.; HAMM, L. L.; JONES, D. W.; BATUMAN, V.; FONSECA, V.; WHELTON, P. K.; HE, J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.140, n.3, p.167-174, 2004.

27.CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In_ ETTINGER, S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstias do cão e do gato**. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. p.1975-2346.

28.CHITTURI, S.; FARREL, G.; FROST, L.; KRIKETOS, A.; LIN, R.; LIDDLE, C.; SAMARASINGHE, D.; GEORGE, J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: at manifestation of lipotoxicity? **Hepatology**, Baltimore, v.36, n.2, p.403-409, 2002.

29.CHI-YUAN, H. S. U.; MC CULLOCH, C. E.; IRIBARREN, C.; DARBINIAN, J.; O, A. S. Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.144, n.1, p.21-28, 2006.

30.CLUTTON, R.E. The medical implications of canine obesity and their relevance to anaesthesia. **British Veterinary Journal**, London, v.144, n.1, p.21-28, 1988.

31.COHEN, A. H. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v.81, n.1, p.117-130, 1975.

32.COLES, E. H. **Patologia clínica veterinária**, 3.ed. São Paulo: Manole, 1984. 356p.

33.CONSIDINE, R. V.; SINHA, M. K.; HEIMAN, M. L. Serum immunoreactiveleptin concentrations in normal-weight and obese humans. **The New England Journal of Medicine**, London, v.334, n.5, p.292-295, 1996.

34.CONTOS, M. J.; SANYAL, A. J. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. **Advances in Anatomic Pathology**, New York, v.9, n.1, p.37-51, 2002.

35.CUSUMANO, A. M.; BODKIN, N. L.; HANSEN, B. C.; IOTTI, R.; OWENS, J.; KLOTMAN, P. E.; KOPP, J. B. Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v.40, n.5, p.1075-1085, 2002.

- 36.DAY, C. P. Pathogenesis of steatohepatitis. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, London, v.16, n.1, p.663-678, 2002.
- 37.DE PAULA, R. B. Obesidade, síndrome metabólica e progressão da lesão renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v.28, n.3, p.12-17, 2006.
- 38.DE PAULA, R.B.; SILVA, A. A.; HALL, J. E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension**, Dallas, v.43, n.1, p.1-7, 2004.
- 39.DEFRONZO, R. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for indentifying diabetes genes. **Diabetes/metabolism reviews**, New York, v.5, n.3, p.177-267, 1997.
- 40.DESCHEPPER, J.; COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary γ -glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research Veterinary Science**, Oxford, v.46, n.3, p.396-400, 1989.
- 41.DIAL, S. M. Clinicopathologic evaluation of the liver. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.25, n.2, p.257-273, 1995.
- 42.DIEHL, A. M.; GOODMAN, Z.; ISHAK, K. G. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histopathological comparission with alcohol-induced liver injury. **Gastroenterology**, Baltimore, v.95, n.4, p.1056-1962, 1988.
- 43.DIEHL, A. M.; YANG, S. Q.; LIN, H. Z; LANE, M. D.; CLEMENS, M.; DIEHL, A. M. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of América**, Washington, v.94, n.6, p.2557-2562, 1997.
- 44.DIEZ, D.; NGUYEN, P. The epidemiology of canine and feline obesity. **Waltham Focus Magazine**, New York, v.16, n.1, p.2-8, 2006.
- 45.DIEZ, M.; MICHAUX, C.; JEUSETTE, I. ; BALDWIN, P. ; ISTASSE, L. ; BOURGE, V. Evolution of blood parameters during weight loss in experimental obese *Beagle* dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin. V.88, p.166-171, 2004.
- 46.DIXON, J. B.; O'BRIEN, P. E.; BATHAL, P. S. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology**, Baltimore, v.122, n.3, p.840-842, 2002.
- 47.EDNEY, A. T. B.; SMITH, P. M. Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. **The Veterinary Record**, London, v.118, n.14, p.391-396, 1986.
- 48.ELLIOTT, D. A. Techniques to acess body composition in dogs and cats. **Waltham Focus Magazine**, New York, v.16, n.1, p.16-20, 2006.

- 49.EZEQUIEL, D. G.; COSTA, M. B.; DE PAULA, R. B. Inter-relação entre síndrome metabólica e doença renal crônica, **HU Revista**, Juiz de Fora, v.34, n.1, p.57-63, 2008.
- 50.FARRELL, G. C.; LARTER, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. **Hepatology**, Baltimore, v.43, n.2, p.99-112, 2006.
- 51.FERREIRA, R. P. **Função renal de cães adultos sadios alimentados com diferentes teores de proteína bruta**. 2006. 105f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- 52.FINCO, D. R. Evaluation of renal functions. In: OSBORNE C. A., FINCO D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. 2.ed. Baltimore: Lea & Febiger, 1995. p.216-219.
- 53.FRIED, L.; ORCHARD, T.; KASISKE, B. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. **Kidney International**, New York, v.59, n.1, p.260-269, 2001.
- 54.GERMAN, A. Clinical risks associated with obesity in companion animals. **Waltham Focus Magazine**, New York, v.16, n.1, p.21-26, 2006.
- 55.GLICKMAN, L.T.; SONNENSCHNEIN, E. G.; GLICKMAN, N. W.; DONOGHUE, S.; GOLDSCHMIDT, M. H. Pattern of diet and obesity in female adult pet dogs. **Veterinary Clinical Nutrition**, New Jersey, v.2, n.1, p. 6-13, 1995.
- 56.GREGORY, S. P. Developments in the understanding of the pathophysiology of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch. **The British Veterinary Journal**, London, v.150, n.2, p.135-150, 1994.
- 57.GROSS, K. L.; ZICKER, S. C. L-Carnitine increases muscle mass, bone mass, and bone density in growing large breed puppies. **Journal of Animal Science**, Savoy, v.78, n.12, p.176, 2000.
- 58.GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 1297p.
- 59.HALL, J. E.; BRANDS, M. W.; DIXON, W. N.; SMITH, M. J. JR. Obesity induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. **Hypertension**, Dallas, v.22, n.12, p.292-299,1993.
- 60.HALL, J. E.; HILDEBRANDT, D. A.; KUO, J. Obesity hypertension: role of leptin and the sympathetic nervous system. **American Journal of Hypertension**, New York, v.14, n.6, p.103-115, 2001.
- 61.HALL, J. E.; CROOK, E. D.; JONES, D. W.; WOFFORD, M. R.; DUBBERT, P. M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v.324, n.3, p.127-137, 2002.

62.HALL, J. E.; KUO, J. J.; DA SILVA, A. A.; DE PAULA, R. B.; LIU, J.; TALLAM, L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, Philadelphia, v.12, n.2, p.195-200, 2003.

63.HALL, J. E.; HENEGAR, J. R.; DWYER, T. M.; LIU, J.; DA SILVA, A. A.; KUO, J. J.; TALLAM, L. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? **Advances in Renal Replacement Therapy**, Philadelphia, v.11, n.1, p.41-54, 2004.

64.HAND, M. S. Obesity: Occurrence, Treatment, and Prevention. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia v.19, n.3, p.447-474, 1989.

65.HENEGAR, J. R.; BIGLER, S. A.; HENEGAR, L. K.; TYAGI, S. C.; HALL, J. E. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v.12, n.6, p.1211-1217, 2001.

66.HOUP, K. A. Ingestive behavior problems of dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North American – Small animal Practice**, Philadelphia. v.12, p.683-690, 1982.

67.HOUP, K. A.; COREN, B.; HINTZ, H. F.; HILDERBRANT, J. E. Effect of sex and reproductive status on sucrose preference, food intake, and body weight of dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.174, n.10, p.1083-1085, 1979.

68.Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). In: Perfil antropométrico-nutricional da população adulta brasileira em 2002-2003. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2002_analise/comentario.pdf . Acesso em 03 de novembro de 2008.

69.JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. Nephritic syndrome and glomerulonephritis. In: SILVA, F. G.; D'AGATI, V. D.; NADASDY, T. **Renal biopsy interpretation**. New York: Churchill Livingstone, 1996, p.71-114.

70.JERICÓ, M. M.; SCHEFFER, K. C. Aspectos epidemiológicos dos cães obesos na cidade de São Paulo. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v.7, n.37, p.25-29, 2002.

71.JEUNETTE, I.; DETILLEUX, J.; CUVELIER, C.; ISTASSE, L.; DIEZ, M. *Ad libitum* feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v.88, n.3-4, p.117-121, 2004.

72.JOSEPH, A. E.; SAVERYMUTTU, S. H.; AL-SAM, S.; COOK, M. G.; MAXWELL, J. D. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. **Clinical Radiology**, Edinburgh, v.43, n.1, p.26-31, 1991.

73.JOSHUA, J.O. The obese dog and some clinical repercussions. **Journal Small Animal Practice**, London, v.11, n. 9, p.601-606, 1970.

74. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.315-331.
75. KAMBHAM, N.; MARKOWITZ, G. S.; VALERI, A. M.; LIN, J.; D'AGATI, V. D. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney International**, New York, v.59, n.4, p.1498-1509, 2001.
76. KANEKO, J. J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed, New York: Academic Press, 1997. 932p.
77. KASSAB, S.; KATO, T.; WILKINS, C.; CHEN, R.; HALL, J. E.; GRANGER, J. P. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. **Hypertension**, Dallas, v.40, n.4, p.893-897, 1995.
78. KEALY, R. D.; LAWLER, D. F.; BALLAM, J. M.; MANTZ, S. L.; BIERY, D. N.; GREELEY, E. H.; LUST, G.; SEGRE, M.; SMITH, G. K.; STOWE, H. D. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.220, n.9, p.1315-1320, 2002.
79. KERR, M. G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2003. 436p.
80. KIENZLE, E.; BERGLER, R.; MANDERNACH, A. Comparison of the feeding behavior and the man-animal relationship in owners of normal and obese dogs. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.128, n.12, p.2779-2782, 1998.
81. KOISTINEN, H. A.; KARONEN, S. L.; IIVANAINEN, M.; KOIVISTO, V. A. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. **The European Journal of Clinical Investigation**, Berlin, v.28, n.11, p.894-897, 1998.
82. LAFLAMME, D. P.; KUHLMAN, G.; LAWLER, D. F. Evaluation of weight loss protocols for dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v.33, n.3, p.235-239, 1997.
83. LASSEN, E. D. Laboratory evaluation of the liver. In: THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DeNICOLA, D.; FETTMAN, M.J.; LASSEN, E.D.; REBAR, A.; WIESER, G. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap.23, p.355-375.
84. LAWLER, D.F. Restrição alimentar e longevidade: doenças crônicas e causas de mortalidade. **Prolongando a vida através da restrição alimentar** (Informativo técnico Purina ProPlan), St. Louis, p.11, 2002.
85. LEKCHAROENSUK, C.; LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; PUSOONTHORNT, R.; ALLEN, T. A.; KOEHLER, L. A.; URLICH, L. K.; CARPENTER, K. A.; SWANSON, L. L. Patient and environmental factors associated with calcium oxalate urolithiasis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.217, n.4, p.515-519, 2000.

- 86.LEWIS, L. D.; MORRIS, M. L.; HAND, M. S. Obesity. In: LEWIS, L. D.; MORRIS, M. L.; HAND, M. S. **Small Animal Clinical Nutrition III**. Topeka: Mark Morris Institute, 1994, p.1-39.
- 87.LIN, J.; HU, F. B.; RIMM, E. B.; RIFAI, N.; CURHAN, G. C. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. **Kidney International**, New York, v.69, n.2, p.336-342, 2006.
- 88.LUDWIG, J.; VIGGIANO, T. R.; MCGILL, D. B.; OH, B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v.55, n.7, p.434-438, 1980.
- 89.LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. Interpretation of urine protein-creatinine ratios in dogs with glomerular and non glomerular disorders. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton. V.12, n.1, p.59-72, 1990.
- 90.LUND, E. M.; ARMSTRONG, P. J.; KIRK, C. A.; KOLAR, L. M.; KLAUSNER, J. S. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.214, n.9, p.1336-1341, 1999.
- 91.LUND, E. M.; ARMSTRONG, P. J.; KIRK, C. A.; KLAUSNER, J. S. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **Internal Journal of Applied Research and Veterinary Medicine**, Dallas, v.3, n.2, p.177-187, 2006.
- 92.MAFFEI, M.; HALASS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R. E.; LEE, G. H.; ZANG, Y. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**, New York, v.1, n.11, p.1155-1161, 1995.
- 93.MAHLLOW, J. C. Estimation of the proportions of dogs and cats that are surgically sterilized. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.215, n.5, p.640-643, 1999.
- 94.MANCINI, M. C. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.45, n.6, p.109-122, 2001.
- 95.MANNUCCI, A. Milhões de animais de estimação vivem nos mais diversos lares. Para muitos trata-se de uma moda, mas a pratica atende a uma necessidade atávica e é útil ao equilíbrio psicofísico. **Viver Mente & Cérebro**, São Paulo, v.13, n.1, p.73-77, 2005.
- 96.MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; BIANCHI, G.; TOMASSETTI, S.; BUGIANESI, E.; LENZI, M.; McCULLOUGH, A. J.; NATALE, S.; FORLANI, G.; MELCHIONDA, N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of metabolic syndrome. **Diabetes**, New York, v.50, n.8, p.1844-50, 2001.

97.MARK, A. L.; CORREIA, M. L.; RAHMOUNI, K.; HAYNES, W. G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. **Journal of Hypertension**, London, v.20, n.7, p.1245-1250, 2002.

98.MARKWELL, P.J.; BUTTERWICK, R.F. Obesity. In: WILLS, J.M., SIMPSON, K.W. **The Waltham book of clinical nutrition of the dog & cat**. Oxford: Pergamon, 1994, p.131-148.

99.MATTEONI, C. A.; YOUNOSSI, Z. M.; GRAMLICH, T.; BOPARAI, N.; LIU, Y. C.; McCULLOUGH, A. J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**, Baltimore, v.116, n.6, p.1413-1419, 1999.

100.MCCULLOUGH, A. J. Update on nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v.34, n.1, p.255-262, 2002.

101.MEYER, H.; DROCHNER, W.; WEIDENHAUPT, C. Ein Beitrag zum Vorkommen und zur Behandlung der Adipositas des Hundes. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v.85, n.1, p.133-136, 1978.

102.MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinário**. Interpretação e diagnóstico. São Paulo: Roca, 1995. 308p.

103.MEYER, D. J.; HARVEY, W. J. **Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis**. 3.ed. St. Louis: Saunders, 2004. 225p.

104.MOFRAD, P.; CONTOS, M. J.; HAQUE, M.; ET AL. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. **Hepatology**, Baltimore, v.37, n.6, p.1286-1292, 2003.

105.MONTEIRO FILHO, G. **Segredos da estatística em pesquisas científicas**. Goiânia: Vieira, 2004. 118p.

106.MONTEIRO, J. B. R. **Curso de atualização em obesidade – Do seu aparecimento ao seu controle nutricional**. Viçosa, Universidade Federal de Viçosa, 1999, 78p.

107.MOORHEAD, J. F. Lipids and progressive kidney disease. **Kidney International**, New York, v.31, n.1, p.35-40, 1991.

108.MORALES, E.; VALERO, M. A.; LEON, M.; HERNANDEZ, E.; PRAGA, M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v.41, n.2, p.319-327, 2003.

109.MUNTNER, P.; CORESH, J.; SMITH, J. C.; ECKFELDT, J.; KLAG, M. J. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. **Kidney International**, New York, v.58, n.1, p.293-301, 2000.

110. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, Dallas, v.106, n.25, p.3143-3421, 2002.
111. NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.639-640, 2001.
112. NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; CALDWELL, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. **Hepatology**, Baltimore, v.37, n.5, p.1202-1219, 2003.
113. NORRIS, M. P.; BEAVER, B.V. Application of behavior therapy techniques to the treatment of obesity in companion animals. **American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.202, n.5, p.728-730, 1993.
114. OAKES, N. D.; COONEY, G. J.; CAMILLERI, S.; CHISHOLM, D. J.; KRAEGEN, E. W. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. **Diabetes**, New York, v.46, n.11, p.1768-1774, 1997.
115. OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. 960p.
116. PAN, D. D.; LILLIOJA, S.; KRIKETOS, A. D.; MILNER, M. R.; BAUR, L. A.; BOGARDUS, C. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. **Diabetes**, New York, v.46, n.6, p.983-988, 1997.
117. PARADIS, V.; PERLEMUTER, G.; BONVOUST, F.; DARGERÉ, D.; PARFAIT, B.; VIDAUD, M.; CONTI, M.; HUET, S.; BA, N.; BUFFET, C.; BEDOSSA, P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, Baltimore, v.34, n.4, p.738-744, 2001.
118. PICAUVET, S.; LE BOBINNEC, G. Utilisation de la proligestérone chez la chienne: à propos de 160 cas. **Practical Medicine and Animal Companion**, v.29, n.1, p.313-320, 1994.
119. POWELL, E. E.; COOKSLEY, W. G. E.; HANSON, R.; SEARLE, J.; HALLIDAY, J. W.; POWELL, W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. **Hepatology**, Baltimore, v.11, n.1, p.74-80, 1990.
120. PRAGA, M.; MORALES, E.; HERRERO, J. C.; PEREZ CAMPOS, A.; DOMINGUEZ-GIL, B.; ALEGRE, R.; VARA, J.; MARTINEZ, M. A. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinúria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v.33, n.1, p.52-58, 1999.

121.PRAGA, M.; HERNANDEZ, E.; HERRERO, J. C.; MORALES, E.; REVILLA, Y.; DIAZ-GONZALEZ, R.; RODICIO, J. L. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. **Kidney International**, New York, v.58, n.5, p.2111-2118, 2000.

122.PRAT, D. S.; KAPLAN, M. M. Laboratory Tests. In: SCHIFF, E. R.; SORELL, M. F.; MADDREY, W. C. **Diseases of the liver**. 8.ed. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1999. cap.1, p.205-244.

123.PRICE, R. G. Early markers of nephrotoxicity. **Comparative Clinical Pathology**, London, v.1, n.1, p.2-7, 2002.

124.RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: the adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**, Springfield, v.144, n.9, p.3756-3773, 2003.

125.REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, New York, v.37, n.12, p.1595-1607, 1988.

126.REGO, A. B. A. S.; KOGICA, M. M.; SANTORO, M. L.; HAGIWARA, M. K.; MIRANDOLA, R. M. S. Eletroforese das proteínas urinárias de cães normais e cães com doença renal em gel de sódio-dodecil-sulfato poliacrilamida (SDS-PAGE). **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.7, n.2, p.65-72, 2001.

127.RIBSTEIN, J.; DU CAILAR, G.; MIMRAN, A. Combined renal effects of overweight and hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.26, n.4, p.610-615, 1995.

128.ROBERTSON, I. D. The association of exercise, diet and other factors with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth, WA. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v.58, n.1-2, p.75-83, 2003.

129.RODRIGUES, A. M.; RADOMINSKI, R. B.; SUPLICY, H. L.; ALMEIDA, S. M.; NICLEWICZ, P. A.; BOGUSZEWSKI, C. L. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v.87, n.4, p.1621-1626, 2002.

130.SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo horizonte: FEPMV, 1998, 221p.

131.SANTIN, F. **Acompanhamento laboratorial da função renal de cães sadios tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina b**. 2003. 88f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

132.SCHALLING, M.; JOHANSEN, J.; NORDFORS, L.; LÖNNQVIST, F. Genes involved in animal models of obesity and anorexia. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v.245, n.6, p.613-619, 1999.

133.SCHINDHELM, R. K.; DIAMANT, M.; DEKKER, J. M.; TUSHUIZEN, M. E.; TEERLINK, T.; HEINE, R. J. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and

cardiovascular disease. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, Chichester, v.22, n.6, p.437-443, 2006.

134.SHETH, S. G.; GORDON, F. D.; CHOPRA, S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.126, n.2, p.137-145, 1997.

135.SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v.106, n.2, p.171-176, 2000.

136.SILVERMAN, J. F.; O'BRIEN, K. F.; LONG, S.; LEGGETT, N.; KHAZANIE, P. G.; PORIES, W. J.; NORRIS, H. T.; CARO, J. F. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v.85, n.10, p.1349-1355, 1990.

137.SORRENTINO, P.; TARANTINO, G.; CONCA, P.; PERRELLA, A.; TERRACCIANO, M. L.; VECCHIONE, R.; GARGIULO, G.; GENNARELLI, N.; LOBELLO, R. Silent non-alcoholic fatty liver disease – a clinical histological study. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.41, n.5, p.751-757, 2004.

138.SRIVASTAVA, T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v.21, n.4, p.463-470, 2006.

139.SUNVOLD, G. D. The Role of Novel Nutrients in Managing Obesity. In: IAMS NUTRITION Symposium Proceedings, 1998, Wilmington, OH. **Recent advances in canine and feline nutrition**. Wilmington: Orange Frazer Press, 1998, 133p.

140.SWANSON, K. S.; KUZMUK, K. N.; SCHOOK, L. B.; FAHEY, JR. G. C. Diet affects nutrient digestibility, hematology, and serum chemistry of senior and weaning dogs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v.82, n.6, p.1713-1724, 2004.

141.TELI, M. R.; JAMES, O. F. W.; BURT, A. D. ; BENNETT, M. K.; DAY, C. P. The natural history on nonalcoholic fatty liver disease: a follow-up study. **Hepatology**, Baltimore, v.22, n.6, p.1714-1719, 1995.

142.TOLEDO, E. G. H. **Perfil eletroforético de proteínas séricas e urinárias de cães normais e de portadores de insuficiência renal crônica**. 2001. 52f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

143.TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **The British Journal of Nutrition**, New York, v.92, n.3, p.347-355, 2004.

144.UNGER, R. H. Lipotoxic Diseases. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v.53, n.1, p.319-336, 2002.

145.UYGUN, A. T.; KADAYIFCI, A. T.; YESILOVA, Z.; ERDIL, A.; YAMAN, H.; SAKA, M.; DEVECI, M. S.; BAGCI, S.; GULSEN, M.; KARAEREN, N.; DAGALP, K. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **The**

American Journal of Gastroenterology, New York, v.95, n.12, p.3584-3589, 2000.

146.WAKSHLAG, J.J.; BARR, S. C.; ORDWAY, G. A.; KALLFELZ, F. A.; FLAHERTY, C. E.; CHRISTENSEN, B. W.; SHEPARD, L. A.; NYDAM, D. V.; DAVENPORT, G. M. Effect of dietary protein on lean body wasting in dogs: correlation between loss of lean mass and markers of proteasome-dependent proteolysis. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v.87, n.11, p.408-420, 2003.

147.WANLESS, G. O.; LENTZ, J. S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. **Hepatology**, Baltimore, v.12, n.5, p.1106-1110, 1990.

148.WEISINGER, J. R.; KEMPSON, R. L.; ELDRIDGE, L.; SWENSON, R. S. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.81, n.4, p.440-447, 1974.

149.WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; KOVACS, E. M. The effect of (-) hydroxycitrate on energy intake and satiety in overweight humans. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, London, v.26, n.6, p.870-872, 2002.

150.WHELTON, A.; WATSON, A. J.; ROCK, R. C. Metabólitos nitrogenados e função renal. In: BURTIS, C. A.;ASHWOOD, E. R. (Ed.). **Fundamentos de química clínica**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. p.552-574.

151.WIGGINS, K. J.; JOHNSON, D. W. The influence of obesity on the development and survival outcomes of chronic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, Philadelphia, v.12, n.1, p.49-55, 2005.

152.WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 2.ed. Philadelphia: Saunders Company, 1994, 377p.

153.WILSON, P. W. F.; D'AGOSTINO, R. B.; SULLIVAN, L.; PARISE, H.; KANNEL, W. B. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the framingham experience. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.162, n.16, p.1867-1872, 2002.

154.WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v.15, n.11, p.2792-2800, 2004.

155.WOFFORD, M. R.; ANDERSON, D. C.; BROWN, C. A.; JONES, D. W.; MILLER, M. E.; HALL, J. E. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. **American Journal of Hypertension**, New York, v.14, n.7, p.694-968, 2001.

156.WOLF, G.; HAMANN, A.; HAN, D. C.; HELMCHEN, U.; THAISS, F.; ZIYADEH, F. N.; STAHL, R. A. Leptin stimulates proliferation and TGF- β 1 expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. **Kidney International**, New York, v.56, n.10, p.860-872, 1999.

157.WOLFSHEIMER, K. J. Obesity in dogs. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Trenton, v.16, n.8, p.981-997, 1994.

158.WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, **World Health Organization**, 1998.

159.YOSHIOKA, T.; MITARAI, T.; KON, V.; DEEN, W. M.; RENNKE, H. G.; ICHIKAWA, I. Role for angiotensin II in an overt functional proteinuria. **Kidney International**, New York, v.30, n.4, p.538-545, 1986.

160.YOUNOSSI, Z. M.; DIEHL, A. M.; ONG, J. P. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. **Hepatology**, Baltimore, v.35, n.4, p.746-752, 2002.

161.ZIYADEH, F. N.; HOFFMAN, B. B.; HAN, D. C.; IGLESIAS-DE LA CRUZ, M. C.; HONG, S. W.; ISONO, M.; CHEN, S.; MGOWAN, T. A.; SHARMA, K. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor- β antibody in db/db diabetic mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v.97, n.14, p.8015-8020, 2000.