

ALTERAÇÕES BILIARES EM CÃES E SUA RELAÇÃO COM A NUTRIÇÃO

Resumo: A colelitíase e mucocele biliar canina são condições emergentes de alto risco de mortalidade. Com o objetivo de revisar a literatura sobre possíveis fatores nutricionais envolvidos, foi observado que a redução da gordura dietética, o controle da hiperlipidemia com suplementação de ômega-3 e fibras e, o fornecimento de adequada quantidade de proteínas e aminoácidos, principalmente metionina e triptofano, parecem ser interessantes na prevenção e, possivelmente, coadjuvantes no tratamento das mucoceles e colelitíases. **Palavras chave:** cão, mucocele, colecistolitíase, endocrinopatia, hepatopatia.

INTRODUÇÃO

As alterações de motilidade e fluidez biliar parecem ser síndromes emergentes em cães. A vesícula biliar (VB) é preenchida pela bile, que contém água, eletrólitos, fosfolipídios, colesterol, hormônios, proteínas, bilirrubina, bicarbonato e compostos que seguem por esta via para serem excretados pelas fezes (WASHABAU, 2013). Estas alterações podem gerar lama biliar (aumento da viscosidade da bile, que resulta da lenta deposição de partículas dispersas no meio líquido biliar), mucocele (aumento da viscosidade por acúmulo anormal de mucinas e, hiperplasia da mucosa da VB) e colelitíase devido a maior possibilidade de precipitação de compostos (colesterol, cálcio e bilirrubina) com concreção em cristais, micrólitos e litíases (CENTER, 2009; COOK et al., 2016; NAGANOBU et al., 2016).

Apesar da colelitíase e a mucocele algumas vezes serem achados ultrassonográficos, os cães com estas alterações podem apresentar vômito, anorexia, dor abdominal, icterícia, leucocitose, febre e elevação da atividade sérica de enzimas hepáticas e da concentração sanguínea de bilirrubina. O quadro é considerado grave devido à alta mortalidade e aos riscos de colecistite, obstrução, necrose, ruptura e

peritonite biliar (BROMEL et al., 1998b; PIKE et al., 2004; RANDOLPH et al., 2007; CHOI et al., 2014). A patogenia exata destas alterações não foi totalmente esclarecida até o momento. Entretanto, estudos com outras espécies (PATANKAR et al., 1994) e avaliações clínicas de cães doentes (TSUKAGOSHI et al., 2012) deixaram claro que a diminuição da fluidez e motilidade da VB foram consideradas fatores calculogênicos e, estes podem ter relação com a ocorrência de lama biliar e mucocele (CENTER, 2009; WASHABAU, 2013).

Como tratamento, discute-se a possibilidade do uso de medicamentos que reduzam a colesterolemia, estimulem a fluidez da bile ou atuem como antioxidantes hepáticos. Devido à gravidade, o tratamento de escolha é a colecistectomia (WALTER et al., 2008; CENTER, 2009; WASHABAU, 2013). As opções de tratamento possuem seus prós e contras, mas sem unanimidade de recomendação. Assim, outras alternativas de tratamento e prevenção são essenciais.

Pesquisas na medicina humana (HOPMAN et al., 1985; SICHIERI et al., 1991; TSENG et al., 1999; CUEVAS et al., 2004; MIQUEL et al., 2004) levantaram a hipótese de que pode haver relação da dieta com a patogenia e tratamento destas alterações. Dessa forma, este manuscrito objetivou compilar as informações sobre os conceitos nutricionais na patogenia, tratamento e prevenção da mucocele e colelitíase, afecções emergentes na medicina veterinária.

DESENVOLVIMENTO

Inicialmente é importante entender os efeitos da alimentação na fisiologia da VB. Na ausência de estímulos, como nos momentos em jejum, a VB se mantém relaxada e seu esfíncter distal contraído. O conteúdo biliar é estocado e, devido à reabsorção contínua de água e eletrólitos pela mucosa, se torna cada vez mais espesso. No momento pós-prandial, mecanismos neurais (acetilcolina) e hormonais (colecistoquinina) estimulam a contração da VB, relaxamento do esfíncter e, por

consequência, esvaziamento da VB. A própria reabsorção intestinal de ácidos biliares (AB) participa desse processo (WASHBAU, 2013). Assim, em períodos de jejum, a bile tende a ficar mais densa. Na medicina humana, estudos apontaram risco aumentado para doenças da VB quando pacientes ficam em jejum prolongado, mesmo durante o sono (HOLZBACH et al., 1973; NORTHFIELD et al., 1975; MOK et al., 1980; SICHIERI et al., 1991; VAN ERPECUM et al., 1992), sem esta evidência em cães. No entanto, um estudo detalhou o padrão de estimulação de motilidade da VB canina e apontou semelhança ao de humanos (TRAYNOR et al., 1984). Estudos antigos trazem a informação de que manter os cães em jejum realmente diminui a fluidez da bile (SMITH et al., 1919, 1928).

Na tentativa de estimular o esvaziamento da VB, Ramstedt et al. (2008) compararam os efeitos, em cães saudáveis, de dieta sem e com acréscimo de eritromicina (estimulante da motilidade em trato gastrointestinal), em duas doses (1 e 2,5 mg/kg de peso corporal). Os autores não encontraram diferenças entre os três tratamentos, o que permite inferir que a dieta utilizada (7,4 g de proteína e 6,1 g de gordura (/100 kcal)) possui mesmo efeito estimulante da VB que a eritromicina.

Por sua vez, Jonderko et al. (1994) utilizaram alimento úmido com 35,5% de proteína (base matéria seca); 20,7% de gordura; 31,8% de carboidratos e 12,0% de matéria mineral e obtiveram 39,1% de esvaziamento médio da VB em 30 minutos pós-prandial e 77,6% em duas horas. Já Solórzano (2008) forneceu a cães saudáveis alimento úmido com 44,3% de proteína; 30,2% de gordura; 17,0% de extrativos não-nitrogenados e 0,4% de fibra e, obteve 47,8% de esvaziamento aos 120 minutos pós-prandiais. A comparação do perfil dietético entre os estudos é difícil, pois as metodologias utilizadas variam e os autores não forneceram detalhes sobre as dietas utilizadas. Porém, o alimento com mais gordura resultou em menor porcentagem de esvaziamento da VB no mesmo período de duas horas avaliado.

Foi encontrada, em um único estudo (KAKIMOTO et al. 2017), a comparação do efeito, sob a VB canina, de um alimento chamado “alta gordura” (20% de gordura e 8% de colesterol) versus “baixa gordura” (8,5% de gordura – informação obtida no site da empresa por meio do nome comercial do alimento, única informação disponível no estudo). Após o recebimento do alimento “alta gordura” houve aumento da colesterolemia, modificações do perfil de AB, com destaque para a maior concentração de ácidos citotóxicos e diminuição de citoprotetores e, no teste de indução da motilidade da VB com infusão de colecistoquinina, observou-se menor esvaziamento da VB. Os autores concluíram que maior quantidade de gordura na dieta, inclusive colesterol, causou estes resultados devido ao maior grau de citotoxicidade biliar, mais AB hidrofóbicos na bile e possível menor sensibilidade da VB à colecistoquinina, como já fora relatado em outras espécies (BEHAR et al., 2013). Porém, este estudo com cães (KAKIMOTO et al., 2017) não fornece detalhes sobre outras diferenças dietéticas além da gordura.

Sabe-se, por exemplo, que o perfil de aminoácidos dietéticos pode modificar os estímulos de contração da musculatura lisa do trato gastrointestinal (DELVALLE et al., 1990; GRIDER, 2018); a fonte proteica parece aumentar o fluxo biliar após ingestão de produtos cárneos por cães (SMITH et al., 1928), assim como o aminoácido triptofano – apesar dessa informação ter sido observada em apenas um estudo com cães que receberam alimento aparentemente deficiente neste aminoácido (WHIPPLE et al., 1928). Já a metionina, parece alterar a dinâmica da VB, segundo estudos que usaram cães como modelo de pesquisa para colelitíase ao alimentá-los com dietas chamadas de “calculogênicas” [DC - (ENGLERT et al., 1969; ENGLERT et al., 1977; DAWES et al., 1988, 1989; DAWES et al., 1989; CHRISTIAN et al., 1996)].

A DC era composta por caseína (10%), sacarose (50%), amido de milho (26%), gordura bovina (5%), colesterol (1%) e suplementação de vitaminas (2%), minerais (5%) e celulose (1%) (ENGLERT et al., 1969). Com base nas recomendações atuais, este alimento excede as necessidades nutricionais, exceto para metionina e, é limítrofe para proteína. O perfil dietético do estudo, em base calórica (/100 kcal) e comparado ao NRC (2006) era: 2,5 g de proteína (igual a recomendação), 1,3 g de gordura (recomendação: 1,38); 18,7 g de carboidratos (sem recomendação) e 56 mg de metionina (necessidade mínima: 65 mg). As justificativas para emprego desta dieta foram baseadas nas premissas: 1- a dieta altera o perfil de compostos biliares (fosfolipídios, colesterol, pigmentos e AB), o que resulta em menor fluxo e mais estase da bile. Isso ocorre, segundo pesquisas antigas com cães, devido ao estímulo ao catabolismo proteico, causado por dieta hipoproteica, o que diminui a produção endógena de AB, que se agrava com o consumo de grande quantidade de açúcares simples, a ponto de haver menor fluxo da VB do que o próprio período em jejum (SMITH et al., 1919, 1928). 2- A baixa quantidade de gordura insaturada, principalmente ácido graxo linoleico e araquidônico altera a capacidade de ligação do colesterol na VB, o que resulta no aumento da quantidade de colesterol livre (LUTTON et al., 1957; WATANABE et al., 1962). 3- A alta ingestão de colesterol pode ultrapassar a capacidade de ligação na VB e aumentar a disponibilidade deste metabólito para a formação de litíases (ENGLERT et al., 1969).

Nestes estudos, uma semana após o início da ingestão da DC os cães apresentaram concreções aderidas na mucosa da VB que, em seis semanas mediram de 5 a 6 mm e mantiveram crescimento contínuo (ENGLERT et al., 1969, 1977). Além disso, o perfil de AB alterou e os autores observaram aumento da concentração de mucina biliar (DAWES et al., 1989), como ocorre na mucocele (CENTER, 2009).

No segundo estudo que aplicou a DC (ENGLERT et al., 1977), seis cães a receberam por doze meses, enquanto outros seis ingeriram alimento indicado para cães adultos por mesmo período. Os que receberam a DC apresentaram maior colesterolemia, menor concentração sérica de taurina e, na bile, menor quantidade de AB e taurina, mais fosfolipídios, colesterol e AB livres. Na macroscopia e histologia da VB foram observados indícios de maior atividade secretória nos animais sob a DC. Os autores relacionaram a deficiência de taurina nos cães à diminuição da ingestão de aminoácidos sulfurados, devido a menor quantidade de metionina na DC. Como a taurina atua na conjugação dos AB, sua diminuição pode ter contribuído para a menor solubilização de compostos como o colesterol. Desta forma, ficaria óbvio crer que a suplementação de taurina seria interessante como estratégia preventiva às alterações da VB. Entretanto, Christian et al. (1996) compararam o efeito de quatro dietas sobre os parâmetros da VB: controle; DC; DC suplementada com taurina; e DC com metionina. A dieta controle não gerou alterações na VB e a DC gerou lama biliar, modificação no perfil de AB, aumento na concentração de mucinas e de cálcio na VB, com presença de litíase em todos os cães e menor concentração biliar e hepática de taurina. De maneira geral, os cães suplementados com taurina apresentaram as mesmas modificações que os animais com a DC sem suplementação, inclusive com presença de litíase, diminuição de taurina biliar e de metionina hepática, porém com manutenção das concentrações hepáticas de taurina. Dentre os cães suplementados com metionina, houve menos alterações na VB, apenas um apresentou pequenos micrólitos, com mesmo conteúdo hepático de taurina e metionina que os controles. Essa proteção causada pela ingestão de metionina foi atribuída a sua participação em reações de neutralizações de radicais livres; modulação da excitabilidade neural, muscular e liberação de hormônios; controle do fluxo de cálcio nas membranas celulares; ser substrato para síntese de S-adenosilmetionina (SAME), homocisteína e

glutathiona – estes atuantes como antioxidantes hepáticos, nas reações de metilação e transulfuração, base para indicação do SAMe no tratamento de hepatopatias, inclusive mucocele (WALLACE et al., 2002; CENTER et al., 2005; WALTER et al., 2008; CENTER, 2009). Logo, a metionina pode inibir as alterações na VB desde o espessamento e estase biliar, toxicidade, reabsorção e secreção de compostos na VB. Apesar da baixa chance de deficiência de metionina em alimentos comerciais, este é considerado um aminoácido limitante no processo de formulação de dietas caninas, com possível necessidade de inclusão de DL-metionina (NRC, 2006). Além disso, estudos com alimentações caseiras denotam em torno de 28% (LARSEN et al., 2012; STOCKMAN et al., 2013; PEDRINELLI et al., 2017) de deficiência deste aminoácido (HEINZE et al., 2012) e, até 33% de triptofano.

Apesar da suplementação de metionina inibir o desenvolvimento das litíases, este aminoácido não foi capaz de impedir o aumento na concentração de cálcio biliar (CHRISTIAN et al., 1996), que também fora observado em outros estudos (DAWES et al., 1988, 1989). Isso reforça a hipótese de que o cálcio tem participação importante no processo de patogênese das colelitíases. Enquanto em humanos há evidências de que a deficiência de cálcio pode estar relacionada à colelitíase, devido ao papel deste elemento na quelação de colesterol e AB no intestino, ações que resultam na redução de colesterol biliar (TSENG et al., 1999); estudos em outras espécies provaram que a suplementação de cálcio por período curto influenciou a composição da bile (LILLEMOE et al., 1988) e pode estar relacionado à litíase biliar (MAGNUSON et al., 1989). Apesar dos diversos estudos com a DC para cães terem mostrado aumento de cálcio biliar, estes disponibilizaram poucas informações sobre o conteúdo mineral nas dietas testes e controle, o que impede uma discussão mais aprofundada sobre a possível relação entre o cálcio dietético e a patogenia da colelitíase e mucocele.

Apesar da ausência de detalhes, fica claro que as DC continham alto conteúdo de colesterol (ENGLERT et al., 1969) e sua participação nas alterações da VB é de fácil compreensão, pois seu maior consumo resulta em aumento da sua excreção pelas vias biliares e no aumento da possibilidade de cristalização e precipitação. Além disso, há chances deste lipídio, bem como as alterações no perfil de AB causadas pela DC serem responsáveis por mudanças nos receptores de colecistoquinina, tais alterações podem impactar na motilidade da VB, o que poderia explicar também o papel da gordura dietética nas alterações deste órgão (BEHAR et al., 2013). Isso justificaria o fato da ocorrência de mucocele canina ser relacionada à hiperlipidemia (KUTSUNAI et al., 2014; XENOULIS, 2014). Cães em hipercolesterolemia têm maiores chances de desenvolvimento de mucocele (2,92 vezes mais) e com hipertrigliceridemia (3,55 vezes mais) do que cães normolipidêmicos (KUTSUNAI et al., 2014). A forma mais frequente de hiperlipidemia canina é a secundária a endocrinopatias (XENOULIS et al., 2015), as quais por si só alteram a viscosidade da bile (COOK et al., 2016), metabolismo dos AB em nível metabólico (O'KELL et al., 2017) e predisõem à mucocele (MESICH et al., 2009).

Em relação à hiperlipidemia, algumas pesquisas demonstraram redução dos metabólitos lipídicos após maior ingestão de fibra em cães (NELSON et al., 1998; GRAHAM et al., 2002). Esse efeito pode ser explicado pelo aumento da excreção fecal de colesterol e, de AB associado ao estímulo à síntese de novos AB, com catabolismo de colesterol (FASCETTI et al., 2012). Com relação aos triglicerídeos, o impacto da fibra pode estar relacionado à possível redução da digestibilidade da gordura, a qual resulta em menor absorção e trigliceridemia pós-prandial. Entretanto, outros autores observaram que o aumento da inclusão dietética de fibra para cães não alterou a digestibilidade da gordura (MUIR et al., 1996; SILVIO et al., 2000; KIENZLE et al., 2001).

Quanto aos teores de gordura dietética, o único estudo que avaliou cães endocrinopatas hiperlipidêmicos apontou que os alimentos com menores teores de extrato etéreo resultaram em menores concentrações séricas de colesterol, ácidos graxos livres e glicerol (FLEEMAN et al., 2009). Entretanto, dietas de baixa gordura podem não ser recomendadas para todos os pacientes, pois alguns animais alimentados com alta fibra e baixa gordura recusam o alimento, perdem peso, apresentam menor ganho de peso, defecam maior volume amolecido, podem apresentar flatulência, constipação, vômito e pelos opacos (NELSON et al., 1998; GRAHAM et al., 2002; FLEEMAN et al., 2009). Assim, outra recomendação nutricional seria a inclusão de compostos nutracêuticos como ômega-3. Um estudo avaliou a suplementação de óleo de peixe em cães da raça schnauzer com hiperlipidemia primária e observou efeito hipolipemiante na dose de 58,8 mg de EPA e 45,8 mg de DHA/kg de peso corporal, com melhores efeitos quando associado a dieta de alta matéria fibrosa (11% na matéria seca) e moderada gordura (8,3%) (ALBUQUERQUE, 2017). Além disso, o ômega-3 parece repercutir na dinâmica de esvaziamento da VB em humanos (WATANABE et al., 1962; BERR et al., 1992; MÉNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2001) e em roedores (BOOKER et al., 1990; MAGNUSON et al., 1995).

Além da hiperlipidemia, a obesidade também pode estar associada a maior ocorrência de alterações na VB, não só pela hiperlipidemia e alterações endócrinas da obesidade, mas por cães obesos apresentarem maior concentração sérica de leptina (PARK et al., 2014), e a VB de cães com mucocele apresentarem mais receptores para esta adipocina (LEE et al., 2017). Ademais, em pessoas há evidências de que as alterações metabólicas resultantes da perda de peso impactam em maior risco para formação de lama e colelitíase (JÜNGST et al., 2006), aspecto ainda não estudado em cães obesos.

Entre todos os aspectos nutricionais e metabólicos comentados neste manuscrito até o momento, o que parece haver em comum é o fato de causarem modificações no perfil de AB na VB. Uma pesquisa *in vitro* com células caninas evidenciou que os AB podem alterar a atividade secretória da mucosa da VB, inclusive com aumento de mucinas, importantes na formação da mucocele biliar (KLINKSPOOR et al., 2015).

Os últimos achados na literatura sobre nutrição e VB estão relacionados às vitaminas. Pesquisa recente avaliou, por meio de metabolômica, cães saudáveis e com mucocele e encontrou de três a dez vezes menor concentração de pantotenato, riboflavina e niacina na bile dos cães doentes (GOOKIN et al., 2018). Neste contexto, na medicina humana um estudo evidenciou a importância da piridoxina nas alterações da VB, pois esta vitamina participa na conversão do ácido linoleico em ácido araquidônico e, logo, no aumento da capacidade de ligação do colesterol biliar (WATANABE et al., 1962). Na medicina veterinária, alguns autores recomendam a suplementação de vitaminas lipossolúveis nos casos de mucocele e coletíases, pois a colestase crônica que pode ocorrer nestes casos, pode resultar em má-assimilação da gordura dietética (WASHABAU et al., 2013).

Por fim, a relação entre o perfil dietético dos cães e a ocorrência de alteração no conteúdo da VB foi encontrada em apenas um estudo (SECCHI et al., 2012), no qual os pesquisadores avaliaram imagens ultrassonográficas de 1021 cães e encontraram maior frequência de alterações biliares entre os animais com mais de 10 anos, assim como observado em outros estudos (BROMEL et al., 1998a; COOK et al., 2016). A única relação estabelecida no estudo quanto à alimentação foi a maior frequência de lama biliar entre os animais que recebiam petiscos conhecidos como bifeinhos e ossinhos comerciais, sem relação com a frequência de alimentação, ingestão de alimentos de mesa, alimentação a base de comida caseira ou alimento comercial completo (SECCHI et al., 2012). No estudo não foi avaliado o perfil nutricional exato

que os animais receberam, o que impossibilitou análises mais aprofundadas da relação entre nutrição e ocorrência de alterações biliares na rotina clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da maioria dos estudos citados serem com cães saudáveis e o não detalhamento das dietas impossibilitar conclusões mais aprofundadas, alguns fatores nutricionais parecem ter relação com a patogenia, prevenção e, inclusive tratamento, dos quadros de mucocele e colelitíases, visto que quando foi fornecido alimento de manutenção aos cães que recebiam a dieta calculogênica houve reversão das alterações biliares em todos os animais e dissolução dos colélitos em 50% dos cães, após seis semanas de mudança dietética. Além disso, há relatos de sucesso no tratamento clínico da mucocele, com mudança dietética para alimentos de baixa gordura associado ao SAME (relacionado ao metabolismo da metionina) e medicamentos coleréticos como ácido ursodesoxicólico. Em vista do exposto, dietas recomendadas como coadjuvantes aos casos de ocorrência ou predisposição a mucocele e colelitíase devem ser completas, com adequado conteúdo proteico, principalmente de metionina e triptofano; moderada quantidade de gordura, em especial atenção ao colesterol dietético, aparentemente pouco abordado na nutrição de cães; evitar o excesso de cálcio e de alto conteúdo de fibra e recomendar a suplementação de ácidos graxos ômega-3, com intuito de controle da hiperlipidemia.

Em relação ao manejo nutricional, o controle da ingestão calórica é fundamental para evitar o ganho de peso e os malefícios associados à obesidade. Deve-se ainda recomendar que cães com alguma predisposição para mucocele ou colelitíase recebam alimentação mais fracionada, sem jejum prolongado. O fato da ocorrência de alterações na VB ser maior em animais idosos, hiperlipidêmicos ou endocrinopatas, permite a sugestão final de que os fatores nutricionais aqui abordados sejam aplicados em alimentos coadjuvantes ao tratamento de

endocrinopatias caninas, nicho de mercado pouco explorado pela indústria *pet food* e, utilizados em alimentos indicados para cães idosos. Ambos como forma de prevenção da ocorrência das alterações na VB de cães.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, P. **Tratamento da hiperlipidemia primária com ácidos graxos ômega-3 em cães da raça schnauzer**. 2017. Universidade Santo Amaro, 2017.

BEHAR, J.; MAWE, G.; CAREY, M. Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: Cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 25, n. 4, p. 283–290, 2013.

BERR, F. et al. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. **Hepatology**, v. 16, n. 4, p. 960–967, 1 out. 1992.

BOOKER, M. L.; SCOTT, T. E.; LA MORTE, W. W. Effects of dietary fish oil on biliary phospholipids and prostaglandin synthesis in the cholesterol-fed pairie dog. **Lipids**, v.25, n.1, p.27–32. 1990.

BROMEL, C. et al. Prevalence of gallbladder sludge in dogs as assessed by ultrasonography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 39, n. 3, p. 206–21, 1998a.

BROMEL, C. et al. Gallbladder perforation associated with cholelithiasis and cholecystitis in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 11, p. 541–544, 1998b.

CENTER, S. A. et al. Evaluation of the influence of S-adenosylmethionine on systemic and hepatic effects of prednisolone in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 2, p. 330–341, 2005.

CENTER, S. A. Diseases of the Gallbladder and Biliary Tree. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 543–598, 2009.

CHOI, J. et al. Comparison between ultrasonographic and clinical findings in 43 dogs with gallbladder mucoceles. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.55, n.2, p.202-207, 2014.

CHRISTIAN, J. S.; REGE, R. V. Methionine, but not taurine, protects against formation of canine pigment gallstones. **Journal of Surgical Research**, v. 61, n. 1, p. 275–281, 1996.

COOK, A. K.; JAMBHEKAR, A. V.; DYLEWSKI, A. M. Gallbladder Sludge in Dogs: Ultrasonographic and Clinical Findings in 200 Patients. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 52, n. 3, p. 125–131. 2016.

CUEVAS, A. et al. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease 1715. **J.Am.Coll.Nutr.**, v. 23, n. 0731–5724 (Print), p. 187–196, 2004.

DAWES, L. G. et al. Reversal of Pigment Gallstone Disease in a Canine Model. **Archives of Surgery**, v. 124, n. 4, p. 463–466, 1989.

DAWES, L. G.; NAHRWOLD, D. L.; REGE, R. V. Increased total and free ionized calcium in a canine model of pigment gallstones. **Surgery**, v. 104, n. 1, p. 86–90, 1988.

DAWES, L. G.; NAHRWOLD, D. L.; REGE, R. V. Supersaturation of canine gallbladder bile with calcium bilirubinate during formation of pigment gallstones. **The American Journal of Surgery**, v. 157, n. 1, p. 82–88, 1989.

DELVALLE, J.; YAMADA, T. Amino acids and amines stimulate gastrin release from canine antral G-cells via different pathways. **Journal of Clinical Investigation**, v.85, n.1, p.139–143, 1990.

ENGLERT, E. et al. Studies on the pathogenesis of diet-induced dog gallstones. **The**

American Journal of Digestive Diseases, v. 22, n. 4, p. 305–314, 1977.

ENGLERT, E.; HARMAN, C. G.; WALES, E. E. Gallstones induced by normal foodstuffs in dogs. **Nature**, v. 224, n. 5216, p. 280–281, 1969.

FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. Nutritional Management of Endocrine Diseases. In: FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. (Ed.). **Applied Veterinary Clinical Nutrition**. 1. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012. p. 289–301.

FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S.; MARKWELL, P. J. Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 11, p. 604–14, nov. 2009.

GOOKIN, J. L. et al. Qualitative metabolomics profiling of serum and bile from dogs with gallbladder mucocele formation. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, 2018.

GRAHAM, P. A. et al. Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 2, p. 67–73. 2002.

GRIDER, J. R. Role of Cholecystokinin in the Regulation of Gastrointestinal Motility. **The Journal of Nutrition**, v. 124, n. suppl_8, p. 1334S–1339S, 2018.

HEINZE, C. R.; GOMEZ, F. C.; FREEMAN, L. M. Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, n. 11, p. 1453–1460, 2012.

HOLZBACH, R. T. et al. Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. **The Journal of clinical investigation**, v.52, n.6, p.1467-1479, 1973.

HOPMAN, W. P. et al. Gallbladder contraction: effects of fatty meals and cholecystokinin. **Radiology**, v. 157, n. 1, p. 37–9, 1 out. 1985.

JONDERKO, K.; FERRÉ, J. P.; BUÉNO, L. Noninvasive evaluation of kinetics of gallbladder emptying and filling in the dog - A real-time ultrasonographic study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 39, n. 12, p. 2624–2633, 1994.

JÜNGST, C.; KULLAK-UBLICK, G. A.; JÜNGST, D. Microlithiasis and sludge. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 20, n. 6, p. 1053–1062, 2006.

KAKIMOTO, T. et al. Effect of a high-fat–high-cholesterol diet on gallbladder bile acid composition and gallbladder motility in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 78, n. 12, p. 1406–1413, 2017.

KIENZLE, E.; DOBENECKER, B.; EBER, S. Effect of cellulose on the digestibility of high starch versus high fat diets in dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v.85, n.5-6, p.174-185, 2001.

KLINKSPOOR, J. H.; YOSHIDA, T.; LEE, S. P. Bile salts stimulate mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells independent of their detergent effect. **Biochemical Journal**, v. 332, n. 1, p. 257–262, 2015.

KUTSUNAI, M. et al. The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: A retrospective case control study. **The Veterinary Journal**, v.199, n.1, p.76-79. 2014.

LARSEN, J. A. et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 5, p. 532–538. 2012.

LEE, S.; KWEON, O.-K.; KIM, W. H. Increased leptin and leptin receptor expression in dogs with gallbladder mucocele. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.31, n.1, p.36-42. 2017.

LILLEMOE, K. et al. Oral calcium supplementation increases biliary calcium. **Gastroenterology**, v. 94, p. A563, 1988.

- LUTTON, R. G.; LARGE, A. M. Gallstones: Solubility studies. **Surgery**, v. 42, n. 3, p. 488–492, 1957.
- MAGNUSON, T. H. et al. Oral calcium promotes pigment gallstone formation. **Journal of Surgical Research**, v. 46, n. 4, p. 286–291, 1989.
- MAGNUSON, T. H. et al. Dietary fish oil inhibits cholesterol monohydrate crystal nucleation and gallstone formation in the prairie dog. **Surgery**, v. 118, n. 3, p. 517–523. 1995.
- MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N. et al. Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. **The Journal of nutrition**, v. 131, n. 9, p. 2300–3. 2001.
- MESICH, M. L. L. et al. Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: A retrospective case-control study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 12, p. 630–635, 2009.
- MIQUEL, J. F. et al. Diet as a Risk Factor for Cholesterol Gallstone Disease. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 23, n. 3, p. 187–196, 2004.
- MOK, H. Y.; VON BERGMANN, K.; GRUNDY, S. M. Kinetics of the enterohepatic circulation during fasting: biliary lipid secretion and gallbladder storage. **Gastroenterology**, v. 78, n. 5 Pt 1, p. 1023–1033, 1980.
- MUIR, H. E. et al. Nutrient digestion by ileal cannulated dogs as affected by dietary fibers with various fermentation characteristics. **Journal of Animal Science**, v.74, n.7, p.1641-1648, 1996.
- NAGANOBU, K. et al. Retrospective analysis of canine gallbladder contents in biliary sludge and gallbladder mucoceles. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 79, n. 2, p. 366–374, 2016.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) (ed.). **Nutrients Requirements of Dogs and Cats**. Washington (DC): National Academy Press, 2006.
- NELSON, R. W. et al. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 3, p. 380–6, 1 fev. 1998.
- NORTHFIELD, T. C.; HOFMANN, A. F. Biliary lipid output during three meals and an overnight fast. I. Relationship to bile acid pool size and cholesterol saturation of bile in gallstone and control subjects. **Gut**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 1975.
- O’KELL, A. L. et al. Untargeted metabolomic analysis in naturally occurring canine diabetes mellitus identifies similarities to human Type 1 Diabetes. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9467. 2017.
- PARK, H. J. et al. Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 10, p. 113, 2014.
- PATANKAR, R.; OZMEN, M.; JOHNSON, C. D. Gall stones and gall bladder motility. **Gut**, v. 35, n. 1, p. 140, 1994.
- PEDRINELLI, V.; GOMES, M. de O. S.; CARCIOFI, A. C. Analysis of recipes of home-prepared diets for dogs and cats published in Portuguese. **Journal of Nutritional Science**, v. 6, n. 33, p. 1–5, 2017.
- PIKE, F. S. et al. Gallbladder mucocele in dogs: 30 cases (2000-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1615–1622, 2004.
- RAMSTEDT, K. L. et al. Changes in gallbladder volume in healthy dogs after food was withheld for 12 hours followed by ingestion of a meal or a meal containing erythromycin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 5, p. 647–651, 2008.

- RANDOLPH, J. F. et al. Gallbladder disease in Shetland Sheepdogs: 38 cases (1995-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.231, n.1, p.79–88, 2007.
- SECCHI, P. et al. Prevalence, risk factors, and biochemical markers in dogs with ultrasound-diagnosed biliary sludge. **Research in Veterinary Science**, v. 93, n. 3, p. 1185–1189, 2012.
- SICHERI, R.; EVERHART, J. E.; ROTH, H. A prospective study of hospitalization with gallstone disease among women: Role of dietary factors, fasting period, and dieting. **American Journal of Public Health**, v. 81, n. 7, p. 880–884, 1991.
- SILVIO, J. et al. Influence of fiber fermentability on nutrient digestion in the dog. **Nutrition**, v. 16, n. 4, p. 289–295, 2000.
- SMITH, H. P.; GROTH, A. H.; WHIPPLE, G. H. Bile salt metabolism IV. Endogenous and exogenous factors. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 38, p. 393–411, 1919.
- SMITH, H. P.; GROTH, A. H.; WHIPPLE, G. H. Bile salt metabolism I. Control diets, methods, and fasting output. **Journal of Biological Chemistry**, v. 80, p. 659–669, 1928.
- SMITH, H. P.; WHIPPLE, G. H. Bile salt metabolism II. Influence of meat and meat extractives, liver and kidney, egg yolk and yeast in the diet. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 80, p. 671–684, 1928.
- SOLÓRZANO, A. S. Z. **Evaluación ecográfica de la vesícula biliar canina y su vaciamiento estimulado por la ingestión de un alimento estándar alto en grasas**. Universidad Nacional, 2008.
- STOCKMAN, J. et al. Evaluation of Recipes of Home-Prepared Maintenance Diets for Dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, n. 11, p. 1500–5. 2013.
- TRAYNOR, O. J.; DOZOIS, R. R.; DIMAGNO, E. P. Canine interdigestive and postprandial gallbladder motility and emptying. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 246, n. 4, p. G426–G432, 1984.
- TSENG, M.; EVERHART, J. E.; SANDLER, R. S. Dietary intake and gallbladder disease: a review. **Public Health Nutrition**, v. 2, n. 2, p. 161–72, 1999.
- TSUKAGOSHI, T. et al. Decreased gallbladder emptying in dogs with biliary sludge or gallbladder mucocele. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 53, n. 1, p. 84–91. 2012.
- VAN ERPECUM, K. J. et al. Fasting gallbladder volume, postprandial emptying and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects. **Journal of Hepatology**, v. 14, n. 2–3, p. 194–202, 1992.
- WALLACE, K. P. et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 38, n. 3, p. 246–254, 2002.
- WALTER, R. et al. Nonsurgical resolution of gallbladder mucocele in two dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 11, p. 1688–1693. 2008.
- WASHBAU, R. J.; DAY, M. J. **Canine and Feline Gastroenterology**. 1 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013.
- WATANABE, N.; GIMBEL, N. S.; JOHNSTON, C. G. Effect of Polyunsaturated and Saturated Fatty Acids on the Cholesterol Holding Capacity of Human Bile. **Archives of Surgery**, v. 85, n. 1, p. 136–141, 1962.
- WHIPPLE, G.H.; SMITH, H.P. Bile salt metabolism. Tryptophane, tyrosine and related substances as influencing bile salt output. **Journal of Biological Chemical**, v80, p685–695, 1928.
- XENOULIS, P. G. The association between hyperlipidemia and gall bladder mucoceles in dogs. **Veterinary Journal**, v. 200, n. 3, p. 353–354, 2014.