

SACIEDADE CANINA – O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?

Resumo: o consumo alimentar é regulado pelo hipotálamo, o qual possui os centros da fome e da saciedade, que recebem estímulos hormonais e neuronais. Alterações nesse controle podem resultar em obesidade ou hiporexia, que prejudicam a saúde do cão. O objetivo dessa revisão é descrever os mecanismos internos envolvidos com a sensação de fome e saciedade, para possibilitar estudos de intervenções que estimulem a saciedade em animais glutões e a fome naqueles hiporéxicos. Com as informações reunidas, pode-se dizer que a grelina apresenta efeito orexígeno; enquanto colecistocinina, peptídeo tirosina tirosina, peptídeo pancreático, peptídeo glucagon-like 1, oximodulina e leptina, efeito anorexígeno.

Palavras chave: Fome. Cão. Peptídeos gastrointestinais. Leptina. Insulina.

1. INTRODUÇÃO

O hipotálamo é o órgão regulador do consumo, pois possui o centro da fome e da saciedade, cujas ações são moduladas por fatores químicos (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009). Para o controle da ingestão alimentar, há sinalizações hormonal e neuronal para o sistema nervoso central (SNC) provenientes do tecido adiposo e trato gastrointestinal (CASE et al., 2011). Possíveis alterações podem resultar em obesidade, que ocorre quando o aporte de energia é maior que o seu consumo (MARKWELL; BUTTERWICK, 1994). A obesidade é considerada epidemia mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) e, em medicina veterinária, possui alta prevalência em países desenvolvidos (ASSOCIATION FOR PET OBESITY PREVENTION, 2018) e acarreta em consequências para a longevidade e qualidade de vida dos cães, já que está relacionada à etiologia de enfermidades ortopédicas (SMITH et al., 2006), cardiovasculares (NETO et al.,

2010) e respiratórias (HENDRICKS, 1992) e aumento do risco de neoplasias (WEETH et al., 2004).

Em contrapartida, enfermidades, como o câncer, estimulam efeitos anorexígenos, o que tem como consequência a perda involuntária de peso por redução de gordura e musculatura (JOHANNES; MUSSER, 2019). Pacientes com doença renal crônica (PARKER; FREEMAN, 2011), insuficiência cardíaca (SLUPE; FREEMAN; RUSH, 2008) ou linfoma (ROMANO et al., 2016), ao apresentarem baixo escore de condição corporal (ECC), possuem maior mortalidade. Em relação a cães hospitalizados, foi demonstrado que 44% daqueles com balanço energético negativo se recusavam a comer o alimento oferecido (REMILLARD et al., 2001), o que causa diminuição do ECC e resulta em maior tempo de internação e mortalidade (BRUNETTO et al., 2010; HARRIS et al., 2017).

Assim, o objetivo dessa revisão é descrever os mecanismos internos envolvidos com a sensação de fome e saciedade, uma vez que o conhecimento desses é essencial para que sejam estudadas possíveis intervenções que estimulem a saciedade em animais glútoes e a inibam nas situações de hiporexia causada por outras doenças, de forma a melhorar o prognóstico do paciente.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. CONTROLE HIPOTALÂMICO

O hipotálamo é dividido em núcleos interconectados: arqueado (ARC), paraventricular (PVN), ventromedial (VMN), dorsomedial (DMN) e área hipotalâmica lateral (LHA) (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009). Acredita-se que o controle da homeostase energética se dá por circuitos neuronais entre os núcleos por meio de neuropeptídeos específicos, os quais podem ser orexígenos ou

anorexígenos, de maneira que sua interação influencia o consumo alimentar e o gasto energético (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009; WYNNE et al., 2005).

O ARC é pensado como núcleo fundamental na integração dos sinais que regulam o apetite (WYNNE et al., 2005). Nessa região, há dois grupos de neurônios de primeira ordem: um deles expressa os neuropeptídeos pro-opiomelanocortina (POMC) e *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART), os quais inibem a ingestão alimentar e o outro expressa o neuropeptídeo Y (NPY) e *Agouti-related peptide* (AgRP), que estimulam o apetite (BROBERGER et al., 1998).

A maioria dos neurônios que expressa NPY expressa, conjuntamente, o AgRP (BROBERGER et al., 1998). A ablação de neurônios NPY/AgRP de camundongos culminou em redução do consumo de alimentos e peso corporal (BEWICK et al., 2005) e, em contrapartida, o apetite foi estimulado em ratos que receberam NPY por via intracerebroventricular (CLARK et al., 1984), assim como naqueles que receberam AgRP pela mesma via (SMALL et al., 2001).

Em relação aos neuropeptídeos anorexigênicos, os produtos da molécula de POMC são melanocortinas e hormônios estimulantes de melanócitos (MSH), que se ligam à família dos receptores de melanocortina (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009; WYNNE et al., 2005). O receptor de melanocortina 4 (MCR4) possui atividade essencial na homeostase energética (SWITONSKI; MANKOWSKA; SALAMON, 2013); em roedores, sua ausência resultou em polifagia, obesidade e redução do gasto energético (HUSZAR et al., 1997).

Em cães, Zeng, Zhang e Du (2014) demonstraram que diferentes formas do gene codificador do MCR4 interferiu no peso corporal de Beagles, possivelmente por mudanças no consumo alimentar. Estudos em cães com foco na relação entre o MCR4 e o consumo alimentar são necessários, mas também sobre a

possibilidade de a dieta modular essa via já que em camundongo a dieta rica em gordura altera a expressão do MCR4 (WIDIKER et al., 2010).

No que se refere ao gene POMC, 21,3% dos cães da raça Labrador Retriever, no Brasil, possuem deleção (LOURENÇO et al., 2019), com consequente interrupção da codificação de MSH, aumento do apetite e do peso corporal (MANKOWSKA et al., 2017; RAFFAN et al., 2016). Essa mutação também resulta em mais comportamento de mendicância por esses cães (RAFFAN et al., 2016). Logo, é necessária orientação para os tutores desses cães sobre a conscientização quanto à obesidade, importância de exercícios físicos e prescrição de dietas que estimulem mais a saciedade.

2.2. PEPTÍDEOS GASTROINTESTINAIS

2.2.1. Grelina

A grelina é um hormônio secretado pelas células parietais do estômago e é relacionada ao controle da ingestão alimentar (CUMMINGS et al., 2001), já que possui ação orexígena mediada pela ativação de NPY (BAGNASCO et al., 2003). Outras funções são a prevenção da atrofia muscular por diminuição da inflamação (CHEN et al., 2015) e o estímulo à secreção do hormônio do crescimento (GH) (YOKOYAMA et al., 2005), o qual induz hipertrofia das fibras musculares em cães (MOLON-NOBLOT et al., 1998).

No estudo de Yokoyama et al. (2005), a administração intravenosa de grelina, em cães, aumentou o consumo alimentar e a concentração plasmática do hormônio foi maior no período que antecedia a refeição e menor logo após. Em ratos, dieta rica em gordura diminuiu a concentração plasmática de grelina, enquanto dieta com baixo teor de proteínas a aumentou (LEE et al., 2002). Como

a resposta secretória da grelina é semelhante entre ratos e cães (YOKOYAMA et al., 2005), essas informações são úteis para a espécie canina para possibilidade de terapêutica tanto em animais obesos quanto em animais com hiporexia.

Para esses, uma alternativa de tratamento é o uso da capromorelin, que é agonista do receptor de grelina e resultou no aumento do consumo alimentar e do peso corporal de cães da raça Beagle; ademais, culminou no estímulo da secreção de GH (ZOLLERS; RHODES; HEINEN, 2016). Entretanto, são necessários mais estudos com agonistas de receptores de grelina, já que essa tenha possível papel no metabolismo de células cancerígenas de cães, o que denota a possível relação entre metabolismo energético e câncer (MAJCHRZAK et al., 2012).

2.2.2. Colecistocinina

A colecistocinina (CCK) é um peptídeo intestinal de ação anorexígena (WOODS, 2004) secretado por células I da mucosa duodenal e jejunal e por neurônios cerebrais (ABELSON; MICEVYCH, 1991) em resposta à presença de produtos da digestão de gorduras e proteínas (KONTUREK et al., 2004). Em ratos, a administração intraperitoneal de CCK-8, uma das formas biológicas da CCK, reduziu, de forma dose dependente, a quantidade de alimento ingerido, e o mesmo foi visto em humanos tratados (KISSILEFF et al., 1981).

No que se refere a cães, a CCK-8 administrada pela via intravenosa (LEVINE et al., 1984) ou intracerebroventricular (INUI et al., 1988) reduziu o consumo alimentar desses e, além disso, por essa última via houve aumento da concentração plasmática de insulina e peptídeo pancreático (PP) (INUI et al., 1988), cujas interferências na saciedade serão descritas. Da mesma forma, o antagonista de receptor CCK-2, administrado intracerebroventricular, inibiu o comportamento de saciedade produzido por balões gástricos (CHENG et al., 1993).

Em relação a possíveis terapias, o uso de CCK, em ratos, quando as concentrações centrais de leptina estão elevadas, potencializa a redução do apetite e perda de peso corporal (MATSON; RITTER, 1999), de maneira que uma terapia conjunta de CCK e leptina poderá ser realizada (CARDOSO, 2012). Em cães, tanto o uso de CCK para inibir o apetite quanto o uso de seus antagonistas para estimulá-lo precisa ser melhor estudado.

2.2.3. Peptídeo tirosina tirosina ou peptídeo YY

O peptídeo YY (PYY) possui efeito anorexígeno e é secretado pelas células L do íleo terminal e do cólon em resposta à refeição, uma vez que, em humanos, refeições mais calóricas e com mais gordura culminaram em maior concentração plasmática do peptídeo (ADRIAN et al., 1985). Há duas formas circulantes: PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆. Batterham et al., (2002) sugeriram que o PYY₃₋₃₆ inibe os neurônios NPY e, como esses liberam GABA para inibir os neurônios POMC, diante da administração do PYY, esses últimos não possuem sua ação reduzida e atuam na promoção da saciedade (COWLEY et al., 2001a). Ademais, o PYY aumenta a secreção de α -MSH pelo hipotálamo (BATTERHAM et al., 2002) e reduz os níveis de grelina (BATTERHAM et al., 2003a), o que contribui para o efeito anorexígeno.

Foi demonstrado que a administração periférica de PYY₃₋₃₆ em ratos e camundongos reduziu a ingestão alimentar e o ganho de peso desses animais (BATTERHAM et al., 2002). Em cães, o PYY foi mensurado em resposta à refeição, de forma que a concentração plasmática do peptídeo aumentou após a ingestão (PAPPAS et al., 1985). Isso mostra possível envolvimento do PYY na saciedade.

Em relação a possibilidade de terapias, a infusão de PYY promoveu redução de 30% da ingestão calórica em pessoas obesas (BATTERHAM et al., 2003a). Contudo, outras formulações como a nasal foram ineficientes na indução de perda

de peso e há efeitos dose-dependentes como náusea e vômitos (CARDOSO, 2012; GANTZ et al., 2007).

2.2.4. Peptídeo pancreático

O peptídeo pancreático (PP) é produzido pelas células F pancreáticas e, em menor grau, no pâncreas exócrino, cólon e reto (LARSSON; SUNDLER; HAKANSON, 1975). A administração periférica de PP, em camundongos, reduziu a expressão de RNA mensageiro para NPY no hipotálamo e para grelina no ambiente gástrico; parte do efeito anorexígeno parece ocorrer, também, pela sinalização vagal, uma vez que a vagotomia o reduz (ASAKAWA et al., 2003).

Em camundongos obesos, a administração periférica de PP reduziu a ingestão de alimentos (MALAISSE-LAGAE et al., 1977) e, em humanos, a infusão desse peptídeo acarretou em diminuição de 25% na ingestão alimentar durante 24 horas (BATTERHAM et al., 2003b). Em cães, a administração de doses fisiológicas de PP diminuiu o tempo dedicado à procura de alimentos após a refeição, porém, não houve diferença em relação à ingestão alimentar (ÅKERBERG et al., 2010). São necessários mais estudos para verificar se há eficácia em uma terapia para obesidade canina com o uso do PP (WYNNE et al., 2005).

2.2.5. Peptídeo glucagon-like 1 e oxintomodulina

O peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1) e a oxintomodulina (OXM) se originam da clivagem do pré-proglucagon, precursor expresso nas células α pancreáticas (MOJSOV et al., 1986) e células L do intestino delgado (ID) (ORSKOV et al., 1986) e são liberados para a corrente sanguínea em resposta aos nutrientes presentes no ID (HERRMANN et al., 1995). Possui efeito anorexígeno e, em ratos, a administração de GLP-1 no SNC reduziu a ingestão calórica (TURTON et al., 1996). Em humanos obesos, GLP-1 injetado por via subcutânea, antes de cada refeição,

reduziu a ingestão calórica e fez com que emagrecessem 0,5 kg em 5 dias (NÄSLUND et al., 2004). Isso sugere o uso terapêutico contra a obesidade, mas, em indivíduos não diabéticos, o GLP-1 provoca hipoglicemia (TODD et al., 2003), pois potencializa a biossíntese insulínica (MACDONALD et al., 2002).

Em relação à OXM, quando administrada tanto central quanto periféricamente, em roedores, diminui o consumo alimentar (DAKIN et al., 2004). Em humanos, a infusão intravenosa reduziu os níveis plasmáticos de grelina (COHEN et al., 2003), o que pode justificar o seu efeito anorexígeno. É sugerido que os efeitos do GLP-1 e OXM são mediados pelos receptores de GLP-1 (WYNNE et al., 2005), os quais são expressos no SNC (SHUGHRUE; LANE; MERCHENTHALER, 1996). Os efeitos anorexígenos são bloqueados pelo uso central de antagonista do receptor GLP-1, exendin-(9-39) (DAKIN et al., 2001; TURTON et al., 1996). Há estudos em relação aos efeitos de agonistas de receptores de GLP-1 para cães, com foco no controle glicêmico, porém, não foi encontrado algum que foque na saciedade (WERNER, 2007).

2.3. LEPTINA

A leptina é uma proteína codificada pelo gene *obese (ob)* e é sintetizada, primariamente, no tecido adiposo (DI DONFRANCESCO; KOPPEL; CHAMBERS, 2012). No ARC, o RNA mensageiro para o receptor do hormônio é expresso tanto pelos neurônios NPY/AgRP, os quais são inibidos pela leptina (MERCER et al., 1996), quanto pelos neurônios POMC/CART, que são ativados (COWLEY et al., 2001b); assim, esse hormônio possui efeito anorexígeno (BLEES et al., 2020).

Restrição alimentar, em camundongos, durante 15 dias, resultou na redução da concentração sanguínea de leptina, o que foi revertido com a volta da

alimentação (MAFFEI et al., 1995). Em humanos, a quantidade de RNA para o gene *ob* é maior no tecido adiposo de indivíduos obesos (MASUZAKI et al., 1995). Foi demonstrado que cães obesos possuem maior concentração plasmática de leptina que os magros, possivelmente devido à resistência à essa (CORTESE; TERRAZZANO; PELAGALLI, 2019) e que há redução da concentração sérica de leptina após o consumo de dieta com alto teor proteico, o que sugere aumento da sensibilidade ao hormônio (BLEES et al., 2020) e possível auxílio na abordagem terapêutica contra a obesidade.

Em relação a possíveis terapias, a administração de antagonista do receptor MCR4 reduz o efeito anorexígeno da leptina (SEELEY et al., 1997), o que é interessante para animais com hiporexia. A supressão de SOCS-3, proteína que inibe a codificação de leptina, pode ser um alvo importante nessa quando há resistência ao hormônio (WYNNE et al., 2005) em indivíduos obesos.

2.4. INSULINA

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas (SCHWARTZ et al., 1992) importante no controle interno da saciedade e, comparado à leptina, sua concentração se eleva mais rapidamente após as refeições (POLONSKY; GIVEN; VAN CAUTER, 1988). O hormônio possui atividade anorexígena por meio de ação no SNC; a sua administração no SNC de roedores e cães culminou em redução de consumo alimentar (MENÉNDEZ; ATRENS, 1993).

Na enfermidade diabetes mellitus tipo-1, que ocorre em cães, há deficiência de secreção e produção de insulina e, uma das manifestações clínicas dos animais é a polifagia; no caso desses animais, o tratamento da enfermidade é realizado com administração do próprio hormônio (PÖPPL; ELIZEIRE, 2015). Como forma de

aumentar a secreção de insulina e, conseqüentemente a sensação de saciedade, é possível oferecer dieta com mais carboidrato, pois esse causa elevação da concentração plasmática do hormônio (GIBBONS et al., 2013).

Blanchard et al. (2004) demonstraram aumento da sensibilidade à insulina em cães que perderam peso e Yamka, Friesen e Frantz (2006) observaram que, nos cães acima do peso ideal, os níveis de insulina eram maiores, o que possibilita concluir que ocorre resistência à insulina, de maneira que o seu efeito anorexígeno não é bem exercido.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há poucos estudos com cães que demonstrem com detalhes os fatores associados à saciedade. Com base nas informações encontradas pode-se dizer que, entre os peptídeos gastrointestinais, a grelina apresenta efeito orexígeno, enquanto a CCK, PYY, PP, GLP-1 e OXM, provocam efeito anorexígeno. A leptina é hormônio anorexígeno, assim como a insulina.

4. REFERÊNCIAS

- ABELSON, L.; MICEVYCH, P. E. Distribution of preprocholecystokinin mRNA in motoneurons of the rat brainstem and spinal cord. **Molecular Brain Research**, v. 10, n. 4, p. 327–335, 1991.
- ADRIAN, T. E. et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. **Gastroenterology**, v. 89, n. 5, p. 1070–1077, 1985.
- ÅKERBERG, H. et al. Peripheral administration of pancreatic polypeptide inhibits components of food-intake behavior in dogs. **Peptides**, v. 31, n. 6, p. 1055–1061, 2010.
- ASAKAWA, A. et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. **Gastroenterology**, v. 124, n. 5, p. 1325–1336, 2003.
- ASSOCIATION FOR PET OBESITY PREVENTION. **2018 Pet Obesity Survey Results**, 2018. Disponível em: <<https://petobesityprevention.org/2018>>. Acesso em: 4 mar. 2020

- BAGNASCO, M. et al. Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. **Regulatory Peptides**, v. 111, n. 1–3, p. 161–167, 2003.
- BATTERHAM, R. L. et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. **Nature**, v. 418, n. 6898, p. 650–654, 2002.
- BATTERHAM, R. L. et al. Inhibition of Food Intake in Obese Subjects by Peptide YY 3–36. **N Engl J Med.**, v. 349, n. 10, p. 941–948, 2003a.
- BATTERHAM, R. L. et al. Pancreatic Polypeptide Reduces Appetite and Food Intake in Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 8, p. 3989–3992, 2003b.
- BEWICK, G. A. et al. Postembryonic ablation of AgRP neurons in mice leads to a lean, hypophagic phenotype. **Faseb J.**, v. 21, n. 2, p. 1–21, 2005.
- BLANCHARD, G. et al. Rapid weight loss with a high-protein low-energy diet allows the recovery of ideal body composition and insulin sensitivity in obese dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2148–2150, 2004.
- BLEES, N. R. et al. Influence of macronutrient composition of commercial diets on circulating leptin and adiponectin concentrations in overweight dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 2, p. 698–706, 2020.
- BROBERGER, C. et al. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 25, p. 15043–15048, 1998.
- BRUNETTO, M. A. et al. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 20, n. 2, p. 224–31, abr. 2010.
- CARDOSO, D. M. R. **O papel do sistema regulador do apetite na fisiopatologia da obesidade**. Coimbra, Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2012.
- CASE, L. P. et al. **Canine and Feline Nutrition: A Resource for Companion Animal Professionals**. 3. ed. Missouri: Mosby, 2011.
- CHEN, J. et al. Ghrelin prevents tumour- and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 6, n. 2, p. 132–143, 2015.
- CHENG, C. A. et al. Central and peripheral effects of CCK receptor antagonists on satiety in dogs. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 265, n. 2, p. G219–G223, 1993.
- CLARK, J. T. et al. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. **Endocrinology**, v. 115, n. 1, p. 427–429, 1984.
- COHEN, M. A. et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4696–4701, 2003.
- CORTESE, L.; TERRAZZANO, G.; PELAGALLI, A. Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 2392, 2019.

- COWLEY, M. A. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature**, v. 411, n. 6836, p. 480–484, 2001a.
- COWLEY, M. A. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature**, v. 411, n. 6836, p. 480–484, 2001b.
- CUMMINGS, D. E. et al. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. **Diabetes**, v. 50, n. 8, p. 1714–1719, 2001.
- DAKIN, C. L. et al. Oxyntomodulin Inhibits Food Intake in the Rat. **Endocrinology**, v. 142, n. 10, p. 4244–4250, 2001.
- DAKIN, C. L. et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. **Endocrinology**, v. 145, n. 6, p. 2687–2695, 2004.
- DI DONFRANCESCO, B.; KOPPEL, K.; CHAMBERS, E. An initial lexicon for sensory properties of dry dog food. **Journal of Sensory Studies**, v. 27, n. 6, p. 498–510, 2012.
- GANTZ, I. et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY3–36 for weight reduction in obese adults. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 5, p. 1754–1757, 2007.
- GIBBONS, C. et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 5, p. 847–855, 2013.
- HARRIS, J. P. et al. Retrospective evaluation of the impact of early enteral nutrition on clinical outcomes in dogs with pancreatitis: 34 cases (2010-2013). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 27, n. 4, p. 425–433, 2017.
- HENDRICKS, J. C. Brachycephalic airway syndrome. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 22, n. 5, p. 1145–1153, 1992.
- HERRMANN, C. et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. **Digestion**, v. 56, n. 2, p. 117–126, 1995.
- HUSZAR, D. et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. **Cell**, v. 88, n. 1, p. 131–141, 1997.
- INUI, A. et al. Mechanism of actions of cholecystokinin octapeptide on food intake and insulin and pancreatic polypeptide release in the dog. **Peptides**, v. 9, n. 5, p. 1093–1100, 1988.
- JOHANNES, C. M.; MUSSER, M. L. Anorexia and the cancer patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p. 837–854, 2019.
- KISSILEFF, H. R. et al. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, n. 2, p. 154–160, 1981.
- KONTUREK, S. J. et al. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 55, n. 2, p. 137–154, 2004.
- LARSSON, L. I.; SUNDLER, F.; HAKANSON, R. Immunohistochemical

- localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. **Cell and Tissue Research**, v. 156, n. 2, p. 167–171, 1975.
- LEE, H.-M. et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. **Endocrinology**, v. 143, n. 1, p. 185–190, 2002.
- LEVINE, A. S. et al. Peptidergic regulation of feeding in the dog (*Canis familiaris*). **Peptides**, v. 5, n. 4, p. 675–679, 1984.
- LOURENÇO, N. O. et al. Canine POMC deletion (P187fs) allele frequency in Labrador Retrievers in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, n. 11, p. 909–914, 2019.
- MACDONALD, P. E. et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. **Diabetes**, v. 51, n. 3, p. 434–442, 2002.
- MAFFEI, M. et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 15, p. 6957–6960, 1995.
- MAJCHRZAK, K. et al. A role of ghrelin in canine mammary carcinoma cells proliferation, apoptosis and migration. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 170, 2012.
- MALAISSÉ-LAGAE, F. et al. Pancreatic polypeptide: A possible role in the regulation of food intake in the mouse. Hypothesis. **Experientia**, v. 33, n. 7, p. 915–917, 1977.
- MANKOWSKA, M. et al. Confirmation that a deletion in the POMC gene is associated with body weight of Labrador Retriever dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 112, p. 116–118, 2017.
- MARKWELL, P. J.; BUTTERWICK, R. F. Obesity. In: WILLS, J. M.; SIMPSON, K. W. (Eds.). **The waltham book of clinical nutrition of the dog & cat**. 1. ed. Pergamon: Oxford, 1994. p. 131–148.
- MASUZAKI, H. et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. **Diabetes**, v. 44, n. 7, p. 855–858, 1995.
- MATSON, C. A.; RITTER, R. C. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 276, n. 4, p. 1038–1045, 1999.
- MENÉNDEZ, J. A. A.; ATRENS, D. M. Glucagon and the paraventricular hypothalamus: modulation of energy balance. **Brain Research**, v. 630, n. 1–2, p. 245–251, 1993.
- MERCER, J. G. et al. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 8, n. 10, p. 733–735, 1996.
- MOJISOV, S. et al. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. **The Journal of biological chemistry**, v. 261, n. 25, p. 11880–11889, 1986.
- MOLON-NOBLOT, S. et al. Effect of chronic growth hormone administration on

skeletal muscle in dogs. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 2, p. 207–212, 1998.

NÄSLUND, E. et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. **Br J Nutr.**, v. 91, n. 3, p. 439–446, 2004.

NETO, G. B. P. et al. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 167–171, 2010.

ORSKOV, C. et al. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. **Endocrinology**, v. 119, n. 4, p. 1467–1475, 1986.

PAPPAS, T. N. et al. Peptide YY inhibits meal-stimulated pancreatic and gastric secretion. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 248, n. 1, p. 118–123, 1985.

PARKER, V. J.; FREEMAN, L. M. Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 6, p. 1306–1311, 2011.

POLONSKY, K. S.; GIVEN, B. D.; VAN CAUTER, E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. **Journal of Clinical Investigation**, v. 81, n. 2, p. 442–448, 1988.

PÖPPL, A. G.; ELIZEIRE, M. B. Diabetes melittus em cães. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. (Eds.). **Tratado de Medicina interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

RAFFAN, E. et al. A deletion in the canine POMC gene is associated with weight and appetite in obesity-prone labrador retriever dogs. **Cell Metabolism**, v. 23, n. 5, p. 893–900, 2016.

REMILLARD, R. L. et al. An investigation of the relationship between caloric intake and outcome in hospitalized dogs. **Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine**, v. 2, n. 4, p. 301–10, 2001.

ROMANO, F. R. et al. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 4, p. 1179–1186, 2016.

SCHWARTZ, M. W. et al. Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. **Endocrine Reviews**, v. 13, n. 3, p. 387–414, 1992.

SEELEY, R. J. et al. Melanocortin receptors in leptin effects. **Nature**, v. 390, n. 6658, p. 349, 1997.

SHUGHRUE, P. J.; LANE, V. L.; MERCHENTHALER, I. Glucagon-like mRNA in the rat hypothalamus. **Endocrinology**, v. 137, n. 11, p. 5159–5162, 1996.

SIMPSON, K. A.; MARTIN, N. M.; BLOOM, S. R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 120–128, 2009.

SLUPE, J. L.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 3, p. 561–565, 2008.

SMALL, C. J. et al. Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. **Diabetes**, v. 50, n. 2, p. 248–254, 2001.

- SMITH, G. K. et al. Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 5, p. 690–693, 2006.
- SWITONSKI, M.; MANKOWSKA, M.; SALAMON, S. Family of melanocortin receptor (MCR) genes in mammals—mutations, polymorphisms and phenotypic effects. **Journal of Applied Genetics**, v. 54, n. 4, p. 461–472, 2013.
- TODD, J. F. et al. A tumour that secretes glucagon-like peptide-1 and somatostatin in a patient with reactive hypoglycaemia and diabetes. **Lancet**, v. 361, n. 9353, p. 228–230, 2003.
- TURTON, M. D. et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. **Nature**, v. 379, p. 69–72, 1996.
- WEETH, L. P. et al. Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 4, p. 389–398, 2004.
- WERNER, U. The GLP-1 receptor agonist AVE0010 abolishes OGTT-induced blood glucose excursion in healthy, normoglycemic dog without risk of hypoglycemia. **67th Scientific Sessions**, 2007.
- WIDIKER, S. et al. High-fat diet leads to a decreased methylation of the MC4R gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. **Journal of Applied Genetics**, v. 51, n. 2, p. 193–197, 2010.
- WOODS, S. C. Gastrointestinal Satiety Signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 286, n. 1, p. 7–13, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **Report of a WHO Consultation**, p. 1–80, 2000.
- WYNNE, K. et al. Appetite control. **Journal of Endocrinology**, v. 184, n. 2, p. 291–318, 2005.
- YAMKA, R. M.; FRIESEN, K. G.; FRANTZ, N. Z. Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 4, p. 282–292, 2006.
- YOKOYAMA, M. et al. Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs. **European Journal of Endocrinology**, v. 152, n. 1, p. 155–160, 2005.
- ZENG, R.; ZHANG, Y.; DU, P. The SNPs of melanocortin 4 receptor (MC4R) associated with body weight in Beagle dogs. **Experimental Animals**, v. 63, n. 1, p. 73–78, 2014.
- ZOLLERS, B.; RHODES, L.; HEINEN, E. Capromorelin oral solution (ENTYCE®) increases food consumption and body weight when administered for 4 consecutive days to healthy adult Beagle dogs in a randomized, masked, placebo controlled study. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 10, 2016.