

## Crises epilépticas reativas por hiperlipidemia em cão Maltês

Reactive Seizures Due to Hyperlipidemia in a Maltese Dog

Nathali Adrielli Agassi de Sales<sup>1</sup>, Julia Perinotto Picelli<sup>1</sup>, Endrigo Gabellini Leonel Alves<sup>1</sup>, Luana Castela de Tacia dos Anjos<sup>2</sup>, Eustáquio Resende Bittar<sup>1</sup> & Isabel Rodrigues Rosado<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Primary hyperlipidemia is a condition that affects some specific breeds. It has been previously described in Miniature Shnauzer, Beagles, Shetland Sheepdog and West Highland White Terrier. There are no reports of primary hyperlipidemia in Maltese dogs. It is a hereditary disorder of lipoprotein metabolism. The etiology is unknown and may be related to a genetic problem in lipoprotein lipase or to the absence of apoprotein CII. Clinical signs include spontaneous arterosclerosis, retinal lipemia, cutaneous xanthomas, abdominal pain, lethargy, vomiting and / or diarrhea. Neurological manifestations such as seizures and behavioral changes may also occur. The aim of this report is to describe a case of reactive seizures due to hyperlipidemia in a dog.

**Case:** A 5-year-old male Maltese dog was admitted with a history of seizures. Hypertension and abdominal distension with large amounts of intestinal gases were found in general physical examination. Neurological examination revealed impaired nasal septum sensory perception, which was slightly bilaterally reduced, and pain on cervical palpation and in the brachial plexus region. Based on history and clinical examination, it was possible to locate the lesion in the thalamo-cortical region and to suspect idiopathic epilepsy, reactive seizures, and symptomatic epilepsy due to meningoencephalitis of unknown origin. The diagnosis of primary hyperlipidemia was made by exclusion with the aid of laboratory tests and ultrasound. After the establishment of a fat restriction diet, bezafibrate, phenobarbital, and omega-3 supplementation, the animal improved significantly with the reduction of epileptic seizures.

**Discussion:** The initial clinical suspicion was hyperadrenocorticism as the primary cause of hyperlipidemia. This suspicion was based on the presence of polyphagia, polydipsia, polyuria and abdominal distension, together with laboratory results of thrombocytosis, increased ALT and AF, and hyposenuria; but ultrasound images and ACTH stimulation test ruled out this differential diagnosis. Hypothyroidism was also ruled out since LDL values were normal and the animal was extremely active. Regarding nephrotic syndrome, it was also excluded for some alterations would be present, such as severe proteinuria, cholesterol reduction and hypoalbuminemia. As for diabetes mellitus, it was discarded because of the dog's young age and due to the absence of suggestive clinical signs. The suspicion of primary hyperlipidemia was based on increased levels of triglycerides, and the presumptive diagnosis was of reactive seizures due to hyperlipidemia. It is essential, when treating hyperlipidemia, to readjust to a low-calorie diet with fat concentration below 8% and protein level above 18%. Generally, these restricted diets are for life. Omega-3 supplementation can be performed to help maintain low levels of triglycerides. Drug therapy is usually carried out with bezafibrate, which is used in human medicine as treatment for hypertriglyceridemia, and has showed good results in the control of hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in dogs with primary and secondary hyperlipidemia. Six months after the beginning of the treatment, the animal no longer presented abdominal distension and pain, cholesterol values and its fractions were controlled, as well as triglycerides. Seizures were also under control. Therefore, hyperlipidemia is an important differential diagnosis in cases of patients presenting seizures, especially when dealing with young animals showing signs of metabolic diseases.

**Keywords:** triglycerides, lipemia, neurological manifestation.

**Descritores:** triglicerídeos, lipemia, manifestação neurológica.

DOI: 10.22456/1679-9216.110100

Received: 23 December 2020

Accepted: 17 April 2021

Published: 3 June 2021

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos (PPGSPAT), Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil.  
<sup>2</sup>Hospital Veterinário de Uberaba (HVU), Uberaba. CORRESPONDENCE: N.A.A. Sales [nathaliagassi@gmail.com] & I.R. Rosado [isabel.rosado@uniube.br]. PPGSPAT - UNIUBE. Av. Nenê Sabino n. 1801. CEP 38055-500 Uberaba, MG, Brazil.

## INTRODUÇÃO

A hiperlipidemia é uma alteração metabólica comum em cães e gatos, que consiste no aumento sérico de triglicerídeos, colesterol ou ambos em animais que estejam em jejum. As possíveis causas desta afecção são o aumento na produção de lipoproteínas ou a redução de sua degradação, podendo ser de origem primária ou secundária a outras doenças, como por exemplo endocrinopatias [13,17,26,35].

A hiperlipidemia primária é relativamente incomum em cães e ocorre com maior frequência em algumas raças específicas, como no Shnauzer Miniatúra [35]. Já foi também relatada em Beagles [33], Shetland Shepdog [24], e recentemente em cão da raça West Highland White Terrier [9]. Não há relatos em cães da raça Maltês.

Os animais que apresentam essa enfermidade podem ser assintomáticos durante a vida toda. Porém, há pacientes nos quais ocorrem doenças secundárias à hiperlipidemia, como pancreatite em casos cuja dosagem de triglicerídeos esteja acima de 1000 mg/dL; arteriosclerose espontânea, lipemia retinal, xantomas cutâneos, dor abdominal, letargia, vômitos e/ou diarreia sem presença de pancreatite dentre outras doenças [17,35]. Também podem ocorrer convulsões e outros sinais neurológicos, como alteração de comportamento [17,32].

Diante dos casos frequentes de crises epilépticas na clínica de pequenos animais e levando-se em conta a importância do diagnóstico para que o correto tratamento seja realizado, o presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um cão apresentando crises epilépticas reativas à hiperlipidemia.

## CASO

Foi atendido, na Clínica Pulo do Gato Atendimento Veterinário Especializado, Uberaba, Minas Gerais, um cão, macho, não castrado, da raça Maltês, de 5 anos de idade, com histórico de estar apresentando crises epilépticas generalizadas tônico-clônicas acompanhadas de micção e defecação. O animal teve a primeira crise quando tinha 3 anos de idade. A frequência das crises foi aumentando até apresentar vários episódios diariamente. O cão já fazia uso de fenobarbital [10 mg/kg BID] sem sucesso no controle das crises. Além disso, o tutor relatou que administrava, por conta própria, dipirona e tramadol quando achava que animal estava com dor e distensão abdominal. O animal apresentava polifagia, polidipsia e poliúria.

As alterações encontradas no exame físico geral foram hipertensão (210 mmHG) e distensão abdominal com grande quantidade de gases em alças intestinais. Ao exame neurológico, as únicas alterações encontradas foram sensibilidade em septo nasal discretamente reduzida bilateralmente, e dor à palpação cervical e em região de plexo braquial. Com base no exame clínico foi possível localizar a lesão em região tálamo-cortical e as suspeitas diagnósticas foram epilepsia idiopática, crises reativas de origem extracraniana e epilepsia sintomática por meningoencefalite de origem desconhecida (MUN). Solicitou-se exames laboratoriais de hemograma, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), uréia, creatinina, proteínas totais e frações, colesterol total e frações, dosagem sérica de fenobarbital, urinálise e hemogasometria.

O hemograma apresentou somente aumento no valor de proteínas plasmáticas (9,2 g/dL) e trombocitose (452.0000/ $\mu$ L). O plasma estava intensamente lipêmico e moderadamente hemolisado. Na bioquímica sérica foram observados aumento de ALT (99,0 UI/L), FA (315,0 UI/L), Colesterol HDL (168,0 mg/dL), e triglicerídeos (2199,0 mg/dL). A dosagem sérica de fenobarbital estava alta e em dose potencialmente tóxica (54,0 MCG/mL).

No exame de urinálise detectou-se hipostenúria e observou-se traços de proteína, sem mais alterações. Em relação a hemogasometria, todos os parâmetros apresentaram-se dentro dos valores de referência para a espécie.

Com base nos valores obtidos na avaliação de triglicerídeos, estabeleceu-se o diagnóstico presuntivo de crises reativas à hiperlipidemia e foi instituído tratamento com bezafibrato<sup>1</sup> [2,5 mg/kg BID], bem como a mudança na dieta com dieta hipocalórica<sup>2</sup>. A dose do fenobarbital<sup>3</sup> foi ajustada para 8 mg/kg/BID e prescreveu-se maleato de enalapril<sup>4</sup> [0,25 mg/kg SID] e bensilato de anlodipino<sup>1</sup> [0,25 mg/kg SID] para controle da hipertensão.

Procedeu-se a investigação para determinar se a hiperlipidemia era primária ou secundária, sendo hiperadrenocorticismo um importante diagnóstico diferencial. Foram realizados teste de estimulação com ACTH e ultrassonografia abdominal.

O resultado do teste de estimulação com ACTH revelou cortisol basal de 0,95  $\mu$ g/dL e cortisol pós ACTH de 8,89  $\mu$ g/dL, valores dentro da referência, sendo descartada suspeita de hiperadenocorticismo.

O exame ultrassonográfico permitiu observar os ductos intra-hepáticos, discretamente dilatados e extra hepáticos, preservados, indicando colestase (Figura 1A); a vesícula biliar se apresentava com sedimento ecogênico amorfo depositado em seu interior, sem imagens litisiáticas (Figura 1B). Foi possível observar também, ao exame de imagem, que as dimensões da glândula adrenal esquerda se apresentavam dentro dos padrões normais (Figura 1C) e da direita no valor limítrofe (Figura 1D).

Foram realizadas novas avaliações clínicas e laboratoriais para o adequado acompanhamento da doença. Após aproximadamente duas semanas de tratamento, as dosagens de bioquímica sérica de colesterol e suas frações apresentaram melhora significativa. O valor de triglicerídeos permanecia aumentado (177 mg/dL), porém, houve diminuição considerável.

Exames recentes corroboram os achados anteriores com melhora em termos gerais. E o valor de triglicerídeo dosado foi de 274 mg/dL. Ao longo desse período foram realizadas pesquisa e dosagens de fenobarbital no sangue para readequação da dose, uma vez que esta foi reduzida em 20% a cada mês. Completaram-se 6 meses de tratamento sem que o animal apresentasse novos episódios de crises generalizadas, somente 3 crises focais discretas. Ficou evidente também, durante as avaliações clínicas, a perda de peso após introdução da nova dieta e ausência de distensão e dor abdominal. O animal segue com uso de bezafibrato e a dieta prescrita desde a primeira consulta.

## DISCUSSÃO

Hiperlipidemia primária é uma enfermidade de origem hereditária relacionada ao metabolismo de lipoproteínas [2,34,35]. A etiologia não é conhecida e, de acordo com os diferentes fenótipos observados nas diversas raças, observa-se que há correlação com mais de uma etiologia. Sabe-se que pode estar relacionada a um problema genético na lipoproteína lipase ou na ausência da apoproteína CII, porém ainda não há comprovação dessas mutações na espécie canina [27,35,36].

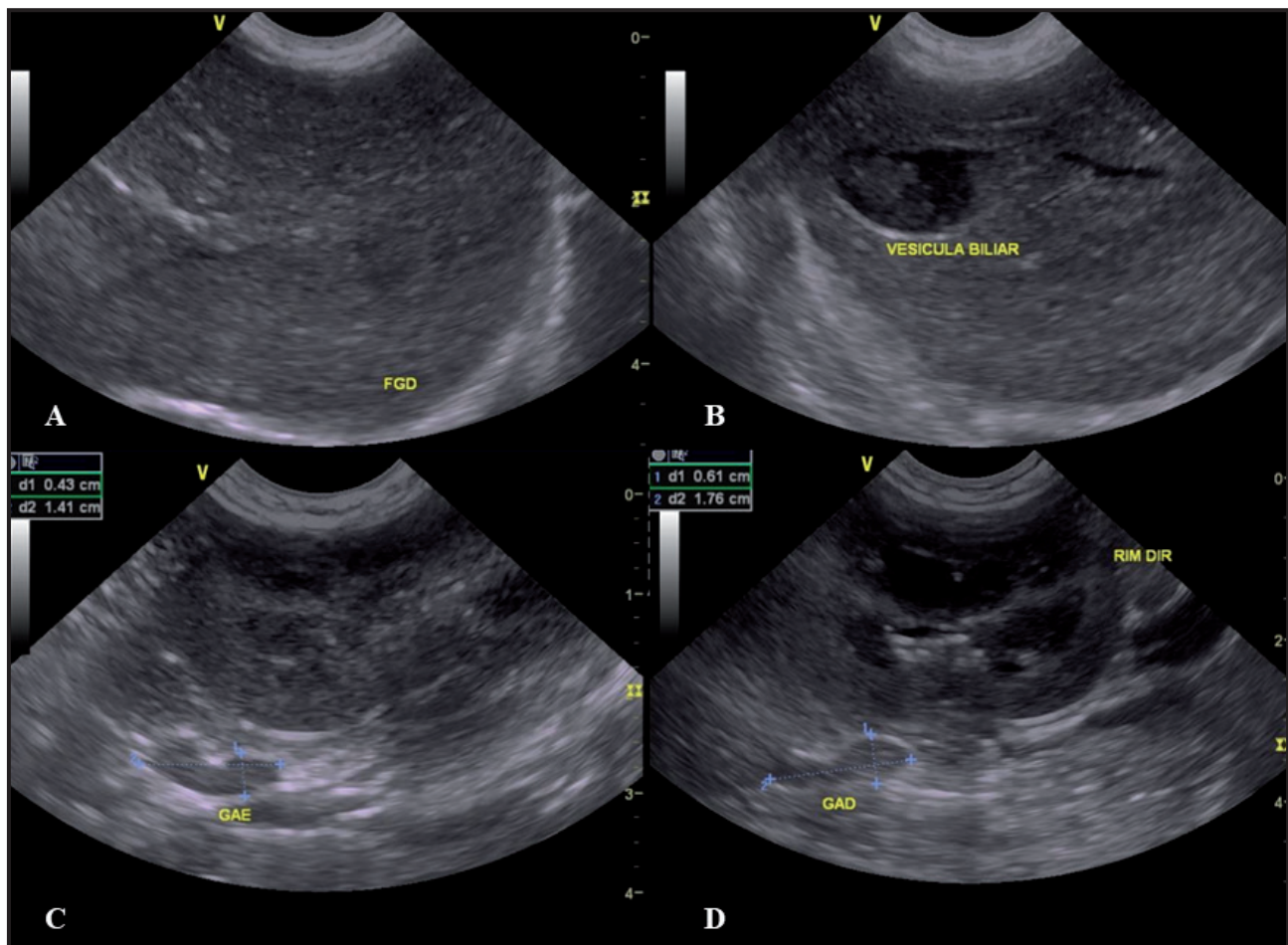
A doença já foi descrita em Shnauzer Miniatura [23], Beagle [33] e Shetland Shepdog [25]. O relato mais recente foi descrito em um cão da raça West Highland White Terrier [9]. Não há relatos de hiperlipidemia primária em cães da raça Maltês.

O diagnóstico de hiperlipidemia primária é geralmente realizado de maneira presuntiva por meio da

exclusão dos diagnósticos diferenciais. A etiologia da hiperlipidemia secundária tem como principais causas a obesidade, colestase, síndrome nefrótica, pancreatite, diabetes mellitus, hiperadenocorticism e hipotireoidismo, e os sinais clínicos comumente apresentados tem relação com a doença de base [8,17,35].

No animal do presente relato a suspeita inicial foi que hiperadenocorticism seria a causa primária para a hiperlipidemia, devido aos sinais apresentados, como polifagia, polidipsia, poliúria e distensão abdominal. Além disso, nos exames laboratoriais foram observados trombocitose, aumento de ALT e FA, e hipostenúria, que são achados comuns nos pacientes com essa endocrinopatia [10,22]. Entretanto, a ultrasonografia e principalmente o resultado observado no teste de estimulação com ACTH não suportaram este diagnóstico. Os achados ultrassonográficos de presença de sedimento ecogênico amorfo depositado em vesícula biliar e discreta dilatação de ductos biliares intra-hepáticos caracterizam colestase; porém, nesse caso, acredita-se que seja consequência da hiperlipidemia, e não a causa desta, uma vez que o quadro era discreto e os valores de HDL estavam pouco elevados, enquanto os de triglicerídeos, gravemente aumentados. Hipotireoidismo também não foi uma suspeita de causa primária, pois os valores de LDL estavam normais e o animal era extremamente ativo e não apresentava valores de frequência cardíaca e temperatura alterados, e nem lesões cutâneas, que são achados frequentes nos pacientes hipotireoideos [3,11,14,18]. Na síndrome nefrótica geralmente observa-se proteinúria grave, redução de colesterol e hipoalbuminemia, o que não foi visto no paciente do presente relato [6]. Quanto ao diabetes mellitus, não foi realizada mensuração de glicemia no paciente, mas não havia presença de glicosúria; além disso, o animal é jovem, sendo o diabetes mellitus foi mais prevalente em cães de 7 a 9 anos em um estudo [12], e foi observada média de idade de 10 anos em outro estudo, sendo raramente observada em cães jovens [20]. Não foram observadas alterações ultrassonográficas de pancreatite, além disso o paciente não apresenta vômitos nem anorexia, sinais geralmente encontrados nessa afecção [4].

A suspeita de hiperlipidemia como fonte primária às crises epilépticas foi apoiada pelo resultado dos testes bioquímicos, nos quais houve aumento significativo de triglicerídeos. É possível que em cães, apesar de apresentarem sintomatologia variada,



**Figura 1.** Imagens de exame ultrassonográfico de cão, Maltês com 5 anos de idade, atendido com queixa de crises epilépticas generalizadas e distensão abdominal. A- Observar fígado com esteatose. B- Vesícula biliar com sedimento ecogênico amorfo em seu interior, sem imagens litisiáticas e ainda, ductos intra-hepáticos discretamente dilatados e extra-hepático preservados. C- Glândula adrenal esquerda com espessura em polo caudal preservado, medindo 0,45 cm. D- Observar que a glândula adrenal direita apresenta polo caudal limítrofe, medindo 0,61 cm.

a hiperlipidemia grave predisponha o aparecimento de sinais neurológicos por interferir no suprimento sanguíneo do sistema nervoso central [32]. A viscosidade do plasma é influenciada por moléculas de alto peso molecular como as lipoproteínas, fibrinogênio e imunoglobulinas; e apresenta relação inversamente proporcional ao fluxo sanguíneo, sendo que pequenas mudanças têm grande impacto no fluxo de sangue. Quanto maior a viscosidade, menor o fluxo sanguíneo, e a hiperlipidemia aumenta a viscosidade do plasma, favorecendo o surgimento de doença cerebrovascular [31]. Além disso, em seres humanos e cães, a hiperlipidemia já foi correlacionada a casos de arterosclerose, e por consequência, tromboembolismo e diminuição da perfusão [16,19,28,37].

É importante que se faça ressonância magnética (RM) para esclarecer os sinais neurológicos. Imagens de RM em caso de hiperlipidemia primária, podem revelar lesões multifocais no cérebro, sugestivas de lesão isquêmica [9]. Há relato de sinais neurológicos

em três cães da raça Labrador Retrievers com hipotireoidismo e hiperlipidemia, em que o exame de RM revelou imagens compatíveis com áreas de infarto no tronco encefálico [32]. No presente relato não foi possível utilização deste exame, pois o mesmo não se encontra disponível na região onde o caso foi atendido, e os tutores não tinham condições de se deslocarem para locais que possuem RM.

Portanto, no presente trabalho estabeleceu-se um diagnóstico presuntivo de crises epilépticas reativas com provável causa metabólica relacionada a hiperlipidemia.

O primeiro passo no tratamento é a readequação para uma dieta hipocalórica [5,36]. A concentração de gordura deve ser menor que 8% e o nível de proteína maior que 18%, e o cálculo deve levar em conta a energia metabolizável, e não a matéria seca [7]. Os animais devem ser mantidos sob dietas com restrição de lipídeos pelo resto da vida [5]. Quando a dieta com teores reduzidos de gordura não representar melhoras



significativas no tratamento de hiperlipidemia primária, a suplementação com ômega-3 pode ser realizada de forma associada [2,13,15,35,36]. Em cães saudáveis já foi verificada a eficiência do ômega-3 para diminuição dos teores de triglicerídeos [15]. A dose pode ser de 200 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia [36] ou 170-200 mg/kg/dia [21]. Este suplemento teve sua eficiência comprovada em uso isolado e com associação a dieta de baixo teor de gordura em cães da raça Shnauzer apresentando hiperlipidemia primária [1].

O tratamento farmacológico é geralmente realizado com bezafibrato, que é um derivado de ácido fíbrico, geralmente usado na medicina humana como forma de tratamento para a hipertrigliceridemia. Os fibratos modulam o metabolismo lipídico. Entre seus efeitos está a diminuição dos triglicerídeos hepáticos, síntese de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), aumento da atividade da lipoproteína lipase, aumento da excreção vesical de carboidrato hepático e aumento na produção de HDL. A dinâmica resultante do aumento de excreção e produção diminuída geram efetiva redução de triglicerídeo circulante [5,24,29,30]. A literatura registra que o uso de bezafibrato na dose de 4-10 mg/kg apresenta bons resultados no controle de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia em cães com hiperlipidemia primária e secundária [8].

A somatória de todas as medidas de tratamento foi benéfica ao animal. Após seis meses, não apresenta mais distensão e dor abdominal, os valores de coles-

terol e suas frações estão controlados, bem como os triglicerídeos. As crises diminuíram a frequência e intensidade, ocorrendo apenas 3 crises focais ao longo de todo esse período.

Casos de hiperlipidemia são considerados de prognóstico favorável em sua maior parte. Porém, vale salientar que podem ocorrer algumas complicações secundárias a esta condição, como diabetes mellitus, alterações oculares e convulsões. É necessário que se façam exames periódicos para o acompanhamento da evolução da enfermidade a cada 6 meses ou de forma anual [35].

Diante do exposto no presente relato, conclui-se que a hiperlipidemia deve constar entre os diagnósticos diferenciais de pacientes que apresentem crises epilépticas, principalmente quando forem animais jovens com sinais de doenças metabólicas.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Drogavet Farmácias de Manipulação e Indústria Ltda. Curitiba, PR, Brazil.

<sup>2</sup>Royal Canin do Brasil Indústria e Comércio Ltda. Descalvado, SP, Brazil.

<sup>3</sup>Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Cepav Pharma Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

**Acknowledgements.** This work was carried out with financial support of the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) of Brazil. (CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

#### REFERENCES

- Albuquerque P. 2017.** Tratamento de hiperlipidemia primária com ácidos graxos e ômega 3 em cães da raça Schnauzer. 107f. São Paulo, SP. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal) - Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal, Universidade de Santo Amaro.
- Bauer J.E. 1995.** Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 206(11): 1684-1688.
- Braund K.G. 2003.** Endogenous metabolic disorders. In: Vite C.H. (Ed). *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*. New York: International Veterinary Information Service. Disponível em: <hppt://www.ivis.com.br>
- Câmara B.O.S., Viana F.A.B., Ribeiro B.N.T., Ocarino N.M., Nepomuceno A.C. & Serakides R. 2018.** Um caso raro de destruição total do pâncreas em cão. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 70(5): 1655-1659.
- Catanozi S. 2015.** Dislipidemias. In: Jericó M.M., Andrade Neto J.P. & Kogika M.M. (Eds). *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.1780-1793.
- Cavalcante L.F.H., Neuwald E.B., Mello F.P.S., Lacerda L.A., Oliveira S.T., Marques J.M.V. & Pöpl A.G. 2006.** Síndrome nefrótica em cão associado a *Babesia canis*. *Acta Scientiae Veterinariae*. 34(3): 335-338.
- De Marco V. 2015.** Abordagem nutricional dos pacientes com hiperlipidemia. In: Jericó M.M., Andrade Neto J.P. & Kogika M.M. (Eds). *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.275-276.

- 8 De Marco V., Noronha K.S.M., Casado T.C., Nakandakare E.R., Florio J.C., Santos E.Z. & Gilor C. 2017. Therapy of canine hyperlipidemia with bezafibrate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 31(3): 717-722.
- 9 Everest S., Castilho G. & Gaitero L. 2020. Primary hiperlipidemia with associated ischemic strokes in a West Highland white terrier dog. *Canadian Veterinary Journal*. 61(10): 1060-1064.
- 10 Feldman E.C. 2004. Hiperadrenocorticismo. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.1539-1568.
- 11 Fors S. 2006. Neuromuscular manifestations of hypothyroidism in dogs. *Svensk Veterinärtidning*. 14: 11-17.
- 12 Greco D. S. 2001. Diagnosis and treatment of juvenile endocrine disorders in puppies and kittens. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 31(2): 401-409.
- 13 Johnson M.C. 2005. Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*. 27(5): 361-370.
- 14 Kent M. 2009. The cat with neurological manifestations of systemic disease: key conditions impacting on the CNS. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11(5): 395-407.
- 15 Le Blanc C.J., Bauer J.E., Hosgoo G. & Mauldin G.E. 2005. Effective of dietary fish oil and vitamin E supplementation on hematologic and serum biochemical analytes and oxidative status in young dogs. *Veterinary Therapeutics*. 6(4): 325-340.
- 16 Manning P.J. 1979. Thyroid gland and arterial lesions of beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *American Journal of Veterinary Research*. 40(6): 820-828.
- 17 Nelson R.W., Delaney S.J. & Elliott D.A. 2010. Distúrbios metabólicos. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.860-866.
- 18 Palumbo M.I.P., Romão F.G., Martinello L.M., Machado L.H.A. & Lourenço M.L.G. 2010. Hipotireoidismo em cães - revisão. *Clínica Veterinária*. 89(15): 70-76.
- 19 Patterson J.S., Rusley M.S. & Zachary J.F. 1985. Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 186(5): 499-503.
- 20 Pöppel A.G. & González F.H.D. 2005. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da Diabetes Mellitus em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*. 33(1): 33-40.
- 21 Reis J.S., Saad F.M.O.B., Ogoshi R.C.S. & França J. 2011. Manejo dietético na hiperlipidemia em cães. *Cães e Gatos*. 26(149): 74-79.
- 22 Romão F.G., Leitão L.M.M., Martinello L.M., Machado L.H.A., Lourenço M.L.G., Mamprim M.J., Heckler M.C.T. & Doiche D.P. 2011. Hiperadrenocorticismo em cães - revisão. *Clínica Veterinária*. 91(16): 86-92.
- 23 Rogers W.A., Donovan, E.F. & Kociba G.J. 1975. Idiopathic hyperlipoproteinemia in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 166(11): 1087-1091.
- 24 Sando K.R. & Knight M. 2015. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clinical Therapeutics*. 37(10): 2153-2179.
- 25 Sato K., Agoh H., Kaneshige T., Hikasa Y. & Kagota K. 2000. Hypercholesterolemia in Shetland sheepdogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 62(12): 1297-1301.
- 26 Schenck P.A. 2006. Canine hyperlipidemia: causes and nutritional management. In: Pibot P., Biourge V. & Elliot D.A. (Eds). *Encyclopedia of canine clinical nutrition*. Paris: Aniwa SAS, pp.222-251.
- 27 Schickel R. 2005. Identification of the nucleotide sequence of the lipoprotein lipase gene as well as its role in the development of hyperlipidemia and pancreatitis in the Miniature Schnauzer. 77f. Munich, Baviera. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany.
- 28 Suzuki M. 1972. Experimental cerebral atherosclerosis in the dog. I. A morphologic study. *American Journal of Pathology*. 67(2): 387-394.
- 29 Tenebaum A. & Fisman E.Z. 2012. Balanced pan-PPAR activatorbezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control, and diabetes prevention? *Cardiovascular Diabetology*. 11(140): 1-9.
- 30 Tiwari V. & Khokhar M. 2014. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *European Journal of Pharmacology*. 741(15): 156-170.
- 31 Veicheva I., Antonova N., Dimitrova N. & Ivanov I. 2006. Plasma lipids and blood viscosity in patients with cerebrovascular disease. *Clinical Hemorheology Microcirculation*. 35(1-2): 155-157.

- 32 Vitale C.L. & Olby N.J. 2007. Neurologic dysfunction in hypothyroidism, hyperlipidemic labrador retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21(6): 1316-1322.
- 33 Wada M., Minamisono T., Ehrhart L.A., Naito H.K. & Mise J. 1977. Familial hyperlipoproteinemia in Beagles. *Life Sciences*. 20(6): 999-1008.
- 34 Xenoulis P.G., Suchodolski J.S., Levinski M.D. & Steiner J.M. 2007. Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(6): 1224-1230.
- 35 Xenoulis P.G. & Steiner J.M. 2010. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Journal*. 180(1): 12-21.
- 36 Xenoulis P.G. & Steiner J.M. 2015. Canine hyperlipidemia. *Journal of Small Animal Practice*. 56(10): 595-605.
- 37 Zeiss C.J. & Waddle G. 1995. Hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 17(9): 1117-1128.