

TELMA CRISTIANE PARRA LAZARO STRAUSS

**Alterações metabólicas associadas à obesidade em coelhos
(*Oryctolagus cuniculus*) de estimação**

São Paulo

2023

TELMA CRISTIANE PARRA LAZARO STRAUSS

**Alterações metabólicas associadas à obesidade em coelhos
(*Oryctolagus cuniculus*) de estimação**

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Márcia de Oliveira
Sampaio Gomes

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

4289
FMVZ

Strauss, Telma Cristiane Parra Lazaro
Alterações metabólicas associadas à obesidade em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) de
estimação / Telma Cristiane Parra Lazaro Strauss. – 2023.
55 f. : il.

Mestrado (Dissertação) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2023.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes.

1. Síndrome metabólica. 2. Hiperglicemia. 3. Hiperinsulinemia. I. Título.



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Alterações metabólicas associadas à obesidade em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*).", protocolada sob o CEUA nº 4408070219 (ID 006185), sob a responsabilidade de **Márcia de Oliveira Sampaio Gomes e equipe; Telma Cristiane Parra Lazaro Strauss** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 20/02/2019.

We certify that the proposal "Metabolic changes metabolic associated with obesity in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)", utilizing 30 Rabbits (males and females), protocol number CEUA 4408070219 (ID 006185), under the responsibility of **Márcia de Oliveira Sampaio Gomes and team; Telma Cristiane Parra Lazaro Strauss** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 02/20/2019.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa](#)

Vigência da Proposta: de 05/2019 a 01/2021

Área: Clínica Médica Veterinária

Origem: [HOVET/FMVZ/USP](#)

Espécie: [Coelhos](#)

sexo: [Machos e Fêmeas](#)

idade: [6 a 120 meses](#)

N: [30](#)

Linhagem: [variável](#)

Peso: [2 a 10 kg](#)

Local do experimento: Os animais serão avaliados nas dependências do serviço de clínica médica de pequenos animais do HOVET USP

São Paulo, 21 de fevereiro de 2019

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: STRAUSS, Telma Cristiane Parra Lazaro

Título: **Alterações metabólicas associadas à obesidade em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) de estimação**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar esse trabalho àqueles que sempre me apoiam em todos os momentos, minha família.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha orientadora Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes por ter aceitado o desafio de trabalhar comigo e os coelhos. Além de sempre me incentivar a explorar meus potenciais.

À querida Profa. Dra. Alice Della Libera por todas as conversas, uma verdadeira coach acadêmica.

Aos meus pais, Everaldo Lazaro e Josefa Parra Lazaro (in memoriam) por todos os esforços para que eu alcançasse meus objetivos.

Ao meu marido, grande parceiro que a vida me deu e, que está sempre me apoiando nas minhas aventuras. Aos meus filhos, motivos da minha busca por ser uma pessoa melhor a cada dia.

A todos meus colegas do PCVet com os quais tive contato durante essa jornada.

Aos meus colegas de pós-graduação Caio Nogueira Duarte, Veronica Vanzo, Diego Garcia e Layne Pereira por terem se aventurado em Pirassununga comigo no inverno de 2019 a 4°C para obter mais informações para esse projeto.

Ao pessoal do laboratório de análises clínicas do HOVET/USP: Claudia Stricagnolo e Maria Helena por toda a ajuda. Agradecimento especial para Clara Mori por ser uma pessoa maravilhosa, sempre solícita, e que me ajudou imensamente em todo o processo de treinamento e troca de conhecimento.

À Andrea Cristina Higa Nakaghi e à Ana Carolina Rusca Corrêa Porto, coordenadora e docente, respectivamente, da graduação em medicina veterinária da Universidade de Sorocaba (UNISO), pessoas maravilhosas que disponibilizaram espaço no Hospital Veterinário da UNISO para que realização de parte do projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro - Código de Financiamento 001.

“Em algum lugar, alguma coisa incrível está esperando para ser descoberta.”

Carl Sagan

RESUMO

STRAUSS, T. C. P. L. **Alterações metabólicas associadas à obesidade em coelhos domiciliados (*Oryctolagus cuniculus*)**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A obesidade dos coelhos criados como animais de estimação é preocupante devido ao aumento da prevalência e as consequências clínicas que lhe são atribuídas. A convivência mais próxima entre estes animais e seus responsáveis, associada a oferta de alimentos e petiscos em maior quantidade, junto ao baixo gasto energético pela restrição de movimento observada em coelhos pets, tem favorecido o desenvolvimento da obesidade na espécie. O objetivo do presente estudo foi analisar a influência da obesidade nos perfis lipêmico e glicêmico, pressão arterial sistêmica (PAS), assim como a correlação do excesso de peso com presença da pododermatite em coelhos de estimação. Para tal, foi realizado estudo prospectivo inteiramente casualizado, no qual foram selecionados 24 coelhos de estimação com idade média de $3,75 \pm 2,42$ anos que compuseram dois grupos de acordo com o escore de condição corporal (ECC), sendo estes: Grupo controle (GC, n=15) composto por animais classificados como ECC ideal (ECC 3 em escala de 5 pontos); Grupo sobrepeso e obeso (GSO, n =9) formado por animais com ECC acima do ideal (ECC >3 em escala de 5 pontos). Foi coletada amostra de sangue dos coelhos em jejum de 10 horas para avaliação da glicemia, frutossaminemia, insulinemia, trigliceridemia e colesterolemia, também foram determinadas a PAS, escore de pododermatite e modelo de avaliação homeostática para resistência insulínica (HOMA). Na análise estatística foi realizado o teste de Shapiro Wilk para avaliação da normalidade dos dados, teste de Levene para homogeneidade das variâncias e comparações de dados paramétricos realizadas pelo teste T e de dados não paramétricos pelo teste de Mann-Whitney, com significância quando $p < 0,05$. Não houve diferença entre os grupos para a trigliceridemia ($p=0,181$), colesterolemia ($p=0,599$), glicemia ($p=0,861$), frutossaminemia ($p=0,621$), PAS ($p=0,411$) e presença de pododermatite ($p=1$). No entanto, a insulinemia ($p=0,041$) e o HOMA ($p=0,003$) foram maiores em GSO que em GC. Conclui-se que o excesso de peso em coelhos pets é um fator que contribuiu para a hiperinsulinemia nas condições avaliadas.

Palavras-chave: síndrome metabólica, hiperglicemia, hiperinsulinemia

ABSTRACT

STRAUSS, T. C. P. L. **Metabolic changes associated to obesity in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)**. Dissertation (Master in science) – Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Obesity in rabbits raised as pets is a matter of concern due to its increasing prevalence and the clinical consequences attributed to it. The closer coexistence between these animals and their guardians, associated with the supply of food and snacks in greater quantity, together with the low energy expenditure due to the restriction of movement observed in pet rabbits, has favored the development of obesity in the species. The objective of the present study was to analyze the influence of obesity on the lipemic and glycemic profiles, systemic arterial pressure (SBP), as well as the correlation between overweight and the presence of pododermatitis in pet rabbits. To this end, a prospective, completely randomized study was carried out, in which 24 pet rabbits with a mean age of 3.75 ± 2.42 years were selected, comprising two groups according to the body condition score (BCS), namely: Group control (GC, n=15) composed of animals classified as ideal ECC (ECC 3 on a 5-point scale); Overweight and obese group (GSO, n =9) formed by animals with BCS above ideal (BCS >3 on a 5-point scale). Blood samples were collected from rabbits after a 10-hour fasting period to assess glycemia, fructosaminemia, insulinemia, triglyceridemia and cholesterolemia. SBP, pododermatitis score and homeostatic evaluation model for insulin resistance (HOMA) were also determined. In the statistical analysis, the Shapiro Wilk test was performed to assess the normality of the data, Levene's test for homogeneity of variances and comparisons of parametric data performed by the T test and non-parametric data by the Mann-Whitney test, with significance when $p < 0.05$. There was no difference between groups for triglyceridemia ($p=0.181$), cholesterolemia ($p=0.599$), glycemia ($p=0.861$), fructosaminemia ($p=0.621$), SBP ($p=0.411$) and presence of pododermatitis ($p=1$). However, insulinemia ($p=0.041$) and HOMA ($p=0.003$) were higher in GSO than in GC. It is concluded that excess weight in pet rabbits is a factor that contributed to hyperinsulinemia in the evaluated conditions. Keywords: metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperinsulinemia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Demonstração esquemática da estrutura do receptor de insulina	21
Figura 2 -	Ilustração esquemática da cascata de reações promovidas pela insulina ao ligar-se em seu receptor	22
Figura 3 -	Principais efeitos promovidos pela insulina nas células alvo	23
Figura 4	Imagem da técnica utilizada para aferição da pressão arterial sistêmica pelo método doppler com o coelho em decúbito lateral e sob contenção física tranquila pelo tutor	35
Figura 5 -	Imagens exibindo as características das lesões da pododermatite de acordo com o escore lesional	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização e comparação dos grupos controle e de coelhos em sobrepeso e obesos que compuseram o estudo...	37
Tabela 2 -	Comparação dos valores médios, mediana e IEQ (\pm desvio padrão) das variáveis entre os grupos de coelhos saudáveis e em sobrepeso/obesidade.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores de referência para algumas variáveis metabólicas em coelhos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).....	20
Quadro 2 - Critérios para diagnóstico da síndrome metabólica segundo critérios da NCEP-ATP III e OMS ATP III	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. OBESIDADE EM HUMANOS E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS	16
2.2. OBESIDADE EM COELHOS.....	17
2.3. ALTERAÇÕES METABÓLICAS NOS COELHOS	18
2.4. RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	20
2.5. DIABETES MELLITUS	24
2.6. MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DA OBESIDADE.....	26
2.7. DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA.....	28
3. HIPÓTESE.....	30
4. OBJETIVO.....	31
5. MATERIAL E MÉTODOS	32
5.1. ANIMAIS.....	32
5.2. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	33
5.3. PARÂMETROS AVALIADOS.....	33
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
7. RESULTADOS	37
8. DISCUSSÃO	39
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	44
10. CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE	53
ANEXOS	55

1. INTRODUÇÃO

O Instituto Pet Brasil (2022) registrou aumento de 2,3 milhões em 2018 para 2,53 milhões em 2021, no número de animais de estimação pertencentes ao grupo dos répteis e pequenos mamíferos, no qual os coelhos estão inseridos. No entanto, dados mais precisos para a espécie em âmbito nacional são inexistentes. Nos Estados Unidos da América a população de coelhos de estimação em 2021 era estimado em 3,4 milhões (PROENÇA & MAYER, 2014), enquanto no Reino Unido, segundo relato da *People's Dispensary for Sick Animals* (PDSA) a população era de 900.000 indivíduos neste mesmo ano. No entanto, apesar do aumento do número de coelhos mantidos como animais de estimação, estudos sobre dietas mais adequadas para essa espécie são escassos. Dessa forma, os alimentos comercializados continuam a ser formulados de acordo com as recomendações disponíveis para os animais de produção (MULLAN, MAIN, 2006; MEREDITH, 2012).

Como em outras espécies, a obesidade tem se tornado preocupação também nos coelhos de companhia (PREBBLE; SHAW; MEREDITH, 2015, PREBBLE, 2014), sendo que alguns dos principais fatores implicados no ganho de peso elencados para a espécie são a maior ingestão calórica proporcionada pelos tutores em conjunto com o baixo gasto energético proporcionado pela restrição de movimento (PDSA 2011, PFMA 2013, PFMA 2015, PREEBLE; SHAW; MEREDITH, 2015).

Apesar de disponíveis estudos sobre consequências clínicas da obesidade e mesmo sobre síndrome metabólica (SM) em humanos que utilizam coelhos como modelo experimental, ainda é desconhecida as implicações da obesidade naturalmente desenvolvida pelos coelhos mantidos como animais de estimação, assim como a ocorrência e fisiopatogenia das doenças endócrinas na espécie (MULLAN; MAIN, 2006, MEREDITH, 2012; RSPCA, 2013).

Sabe-se que em humanos, a obesidade, especialmente a obesidade visceral, está associada a alterações metabólicas como a resistência à insulina, a hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de alta densidade (sigla em inglês HDL), aumento da concentração sérica de citocinas inflamatórias, disfunção vascular e hipertensão (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). Os dados relativos a essas alterações em coelhos são oriundos de trabalhos publicados, majoritariamente com animais utilizados como modelo experimental, nos quais a obesidade foi induzida por meio de dieta rica em gorduras, além de sacarose na água de bebida. Dessa forma,

esses indivíduos apresentaram ganho de peso acentuado tornando-se obesos e, conseqüentemente, com as principais manifestações clínicas da SM humana como hiperglicemia, hipertensão, esteatose hepática não alcoólica, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia (CARROLL et al., 1996; ARIAS-MUTIS et al., 2017).

De forma similar, as informações a respeito da pododermatite são provenientes de estudos focados em coelhos utilizados na produção comercial ou naqueles mantidos em laboratório experimental e focam fortemente na correlação da pododermatite com a obesidade e/ou tipo de piso (MANCINELLI et al., 2014), e diferem, portanto, das condições de manejo dos coelhos mantidos como animais de estimação (MANCINELLI et al., 2014; HARTCOURT-BROWN, 2002). Entretanto, estudos relatam forte correlação entre a obesidade e o tipo de piso com o surgimento da pododermatite (ROMMER; MEJEIERHOF, 1996, BUIJS et al., 2014; PESSOA, 2014; HARTCOURT-BROWN, 2002).

Diante da importância deste tema e da falta de trabalhos que visem a saúde dos coelhos mantidos como animais de estimação, este estudo busca avaliar as alterações metabólicas secundárias à obesidade desenvolvida naturalmente, bem como correlacionar a ocorrência da obesidade com a presença da pododermatite. Nesse contexto, é hipótese deste estudo que a obesidade desencadeia manifestações clínicas compatíveis com a síndrome metabólica em coelhos, assim como, é fator predisponente ao desenvolvimento da pododermatite.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. OBESIDADE EM HUMANOS E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS

A obesidade tem se tornado uma preocupação na sociedade contemporânea e é atualmente considerada uma epidemia (BORNFELDT; TABAS, 2011; MURIS et al., 2013). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), desde 1975 o número de pessoas apresentando sobrepeso e obesidade quase triplicou. Em 2016, foi verificado que mais de 1,9 bilhões (39%) das pessoas acima dos 18 anos apresentavam sobrepeso, dos quais mais de 650 milhões (13%) apresentavam-se obesos (OMS, 2021).

Esse aumento na prevalência da obesidade no panorama mundial está associado, principalmente, ao estilo de vida contemporâneo caracterizado por modo de vida sedentário, meios de transporte motorizados e aumento da ingestão de alimentos ricos em gorduras e açúcares (OMS, 2021; TONG et al., 2022).

A obesidade é considerada uma doença crônica não transmissível e definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal (OMS, 2021) que determina o surgimento de uma série de alterações que predispõe ao desenvolvimento da diabetes mellitus tipo II (DM II) e doenças cardiovasculares (DCV) (GUYTON; HALL, 2016). Na espécie humana, a junção dos fatores predisponentes a essas doenças é chamada de SM (GRUNDY et al., 2004; REAVEN, 2006).

Em humanos a obesidade pode levar ao desenvolvimento de uma série de disfunções metabólicas como dislipidemias, resistência à insulina, DM II, hipertensão e o aumento do risco de DCV, o que caracteriza a SM (REAVEN, 1988; TONG et al., 2022, SAMOCHA-BONET et al., 2014).

O conceito de SM surgiu na medicina humana em 1988 com o nome de síndrome "X" e nessa época não foi relacionada diretamente com a obesidade, mas sim com a predisposição a DCV apresentada por indivíduos que manifestavam resistência insulínica, hiperglicemia e DM II (REAVEN, 1988). Atualmente, a definição de SM relaciona uma série de fatores que levam ao aumento do risco do desenvolvimento de DCV e da DM II. Tais fatores são a obesidade, a resistência à insulina, a hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de alta densidade (sigla em inglês

HDL), aumento da concentração sérica de citocinas inflamatórias, disfunção vascular e hipertensão (GRUNDY et al., 2004; REAVEN, 2006).

2.2. OBESIDADE EM COELHOS

Apesar da preocupação dos médicos-veterinários com a obesidade nos coelhos de estimação (MEREDITH; LORD, 2016; FEDIAF, 2013), os estudos quanto à prevalência da obesidade na espécie são escassos (GRUNDY et al., 2004; SCHMERBACH; PATZAK, 2014; LOZANO et al., 2019). No Brasil não há estudos quanto a incidência da obesidade em coelhos de estimação. Courcier e colaboradores (2012), apontam incidência de 7,6% de coelhos com sobrepeso (ECC 4/5) e nenhum obeso (ECC 5/5) em estudo com 157 coelhos de estimação (COURCIER et al., 2012).

Já outro estudo, também desenvolvido pela Universidade de Bristol (Reino Unido), a incidência foi de 23% dos ECC 4 e 5/5 em amostra de 102 indivíduos (MULLAN; MAIN, 2006; THOMPSON et al., 2019). Já Reusch (2010) relata que 25% dos coelhos atendidos na Royal School of Veterinary Studies, da Universidade de Edimburgo, apresentaram-se obesos. A relativa baixa prevalência da obesidade nestes estudos, segundo os próprios autores, pode estar relacionado a participação voluntária, o que implicaria em proprietários mais atentos às necessidades da espécie.

Em pesquisa realizada por Mayer e colaboradores (2017) em parceria com a *House Rabbit Society*, uma organização internacional sem fins lucrativos de bem-estar animal situada na Califórnia, foi aplicado questionário para avaliar a percepção dos tutores quanto a saúde, bem-estar e manejo de seus coelhos de estimação. Foram obtidas respostas de 949 tutores, dos quais apenas 5,8% responderam achar que seus coelhos estavam acima do peso, no entanto, 21,5% dos tutores relatam que seus animais foram classificados como acima do peso quando avaliados por seus veterinários (MAYER; BROWN; MITCHELL, 2017). Este estudo demonstra que o tutor geralmente subestima a condição corporal do seu pet o que pode interferir na procura por tratamento adequado e na prevenção da obesidade.

Os fatores predisponentes ao desenvolvimento da obesidade em coelhos são o menor gasto energético devido a manutenção em espaços restritos (MULLAN; MAIN, 2006; SAYERS, 2010; SAUNDER, 2014) e a excessiva oferta de alimentos (VARGAS, 2014; BENATO, 2014). Outro fator predisponente ao desenvolvimento do

ganho de peso relaciona-se a castração (MEREDITH, 2012), sendo relatado que a probabilidade de fêmeas castradas desenvolverem sobrepeso é 5,4 vezes maior quando comparada a animais não castrados (MULLAN; MAIN, 2006; MEREDITH, 2012).

2.3. ALTERAÇÕES METABÓLICAS NOS COELHOS

Nos coelhos utilizados como modelo experimental da SM a obesidade teve como consequência osteoartrite, lipidose hepática, aterosclerose, resistência à insulina, aumento do risco de complicações pós-anestésica e a pododermatite (ADJI, PEDERSEN, AGYEKUM, 2022). A pododermatite se encontra principalmente relacionada com a obesidade nos animais criados para obtenção de carne devido a seleção de animais de grande porte e com maior conversão alimentar (ROSELL, DE LA FUENTE, 2013). Outros achados foram o aumento na frequência cardíaca em repouso com hipertrofia cardíaca (CARROLL et al., 2019; VARGAS, 2014), miíase por dificuldade de realizar a auto higiene do períneo; relutância ou impossibilidade de realizar cecotrofia, o que pode resultar em deficiência de vitamina do complexo B e vitamina K; toxemia gestacional; estase gastrointestinal; diarreia; queimadura pelo contato com a urina; cistite e artrite (MEREDITH, 2012; STAPLETON, 2014; VARGAS, 2014; REUSCH, 2010; SAYERS, 2010).

Há atualmente muitas publicações sobre a SM no qual os coelhos foram utilizados como modelo experimental. Nestes casos, os resultados são obtidos mediante administração de dietas hipercalóricas formuladas com teores variados de colesterol, óleo de coco e açúcares, resultando, em um curto período de tempo, no desenvolvimento da obesidade, acúmulo de tecido adiposo em vísceras, hipertrigliceridemia com valores acima de 200mg/dL (valor de referência para a espécie entre 54 a 156mg/dL; Quadro 1) e hipercolesterolemia com valores acima de 1000mg/dL (valor de referência para a espécie entre 10 a 116mg/dL; (Quadro 1) (CARROLL et al., 1996; MORELLI et al., 2012; LOZANO et al., 2019; ARIAS-MUTIS et al., 2017).

Nestes experimentos fica evidente a sensibilidade dos coelhos em relação à ingestão das gorduras (acima de 10% de extrato etéreo) e açúcares (acima de 15%) inclusos na dieta (LOZANO et al., 2019).

Quadro 01 – Valores de referência para algumas variáveis metabólicas em coelhos (*Oryctolagus cunicullus*) de acordo com diferentes autores.

	Vargas (2014)	Quesenberry, Carpenter (2012)	Carpenter (2018)	Lennox; Fecteau (2014)	Carroll et al (1996)
Colesterol (mg/dL)	12 a 116	10 a 80	12 a 116	-	-
Triglicérides (mg/ dL)	54 a 68	-	124 a 156	-	-
Glicose (mg/dL)	75 a 140	75 a 155	75 a 150	77,4 a 270	-
Insulina (µmol/L)	-	-	-	-	15 a 17
Frutosamina (µmol/L)	-	-	-	188 a 349	-

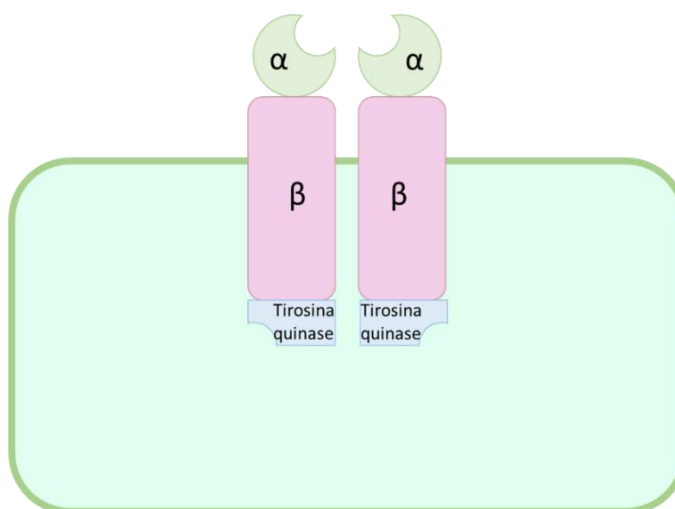
Fonte: STRAUSS (2022)

A literatura médica veterinária específica para a espécie, no que se refere a dados relativos à pressão arterial, indica a importância desse parâmetro no monitoramento do paciente, no entanto não está disponível publicação de intervalo de valores de referência. Estudos sobre hipertensão e a sua correlação com a obesidade em coelhos da raça Nova Zelândia foram desenvolvidos por Carroll e colaboradores (1995) mediante o uso de dieta hipercalórica e, relatou valores médios de pressão arterial sistêmica (PAS) de 113 ± 3 mm Hg para coelhos obesos e 95 ± 1 mm Hg para os magros. Segundo Harvey e colaboradores (2010), a técnica Doppler demonstrou subestimar a pressão arterial sistólica em uma média de 5 ± 9 mm Hg e superestimar a pressão arterial média em uma média de 10 ± 8 mm Hg. Em ambos os casos, no entanto, os dados foram obtidos de animais mantidos sob anestesia. Pesquisas com foco na saúde dos coelhos afim de gerar diretrizes para avaliação e tratamento de paciente leporinos em si também são escassos (GRUNDY et al., 2004; SCHMERBACH; PATZAK, 2014; LOZANO et al., 2019

2.4. RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

A insulina é um hormônio produzido pelas células β pancreática que foi isolada pela primeira vez em 1922 por Banting e Best. Sua liberação ocorre principalmente em consequência do aumento da glicemia ocasionada pela ingestão de alimentos (GUYTON; HALL, 2016). Este hormônio é essencial para a captação e utilização da glicose pelas células, promoção da lipogênese, inibição da gliconeogênese e glicogenólise, além da prevenção do catabolismo proteico e lipídico (TONG et al., 2022).

Figura 1: Demonstração esquemática da estrutura do receptor de insulina



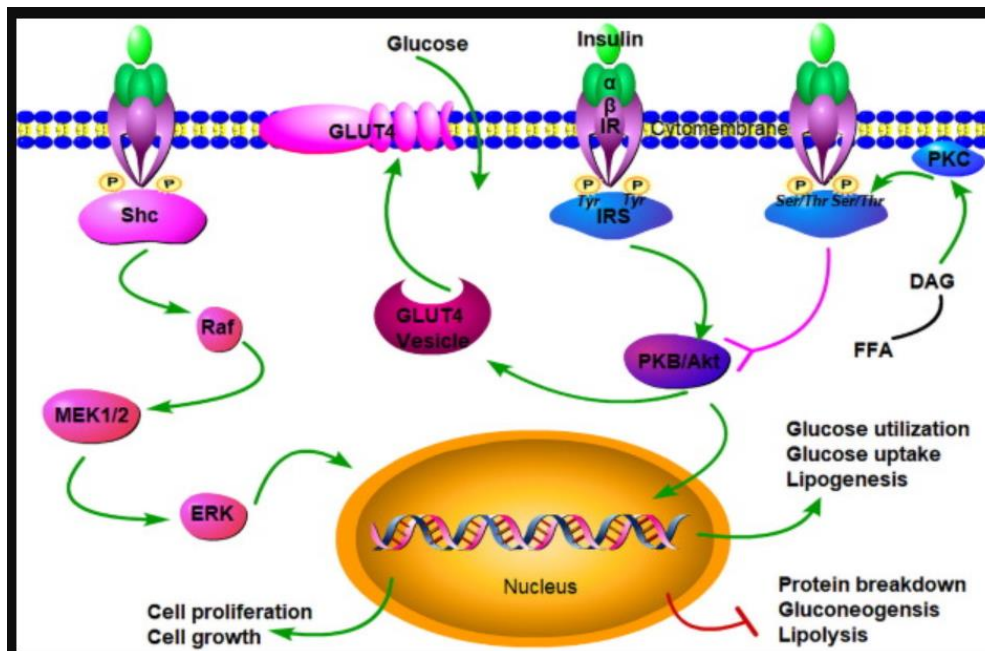
Fonte: Adaptado de Guyton e Hall (2016)

Legenda: α - subunidade alfa do receptor de insulina; β - subunidade beta do receptor de insulina, Tirosina quinase – enzima ligada a subunidade beta do receptor.

A insulina atua ligando-se a subunidade α de seu receptor (Figura 1) resultando na autofosforilação deste e na fosforilação dos substratos do receptor da insulina (IRSs), sendo o IRS-1 e IRS-2 os de maior destaque nas células musculares e adipócitos (BRYANT; GOVERS; JAMES, 2002). Em seguida, há ativação da proteína quinase B (PKB) que recrutará o transportador de glicose 4 (GLUT 4), a qual seguirá para a membrana plasmática e irá facilitar a entrada da glicose para o meio intracelular (BRYANT; GOVERS; JAMES, 2002; TONG et al., 2022, ZHANG et al., 2020). Essa captação da glicose pela via da fosforilação dos IRSs tem importante papel na ativação metabólica (TONG et al., 2022, ZHANG et al., 2020). Além disso, esse hormônio desencadeia a fosforilação da proteína contendo o domínio SH2 (SHC) que

medeia o crescimento e a proliferação celular. Essa última ação está associada a via mitogênica ativada pela proteína quinase/Ras (MAPK/Ras) (TONG et al., 2022). (figura 2).

Figura 2: Ilustração esquemática da cascata de reações promovidas pela insulina ao ligar-se em seu receptor.



Fonte: TONG et al., (2022)

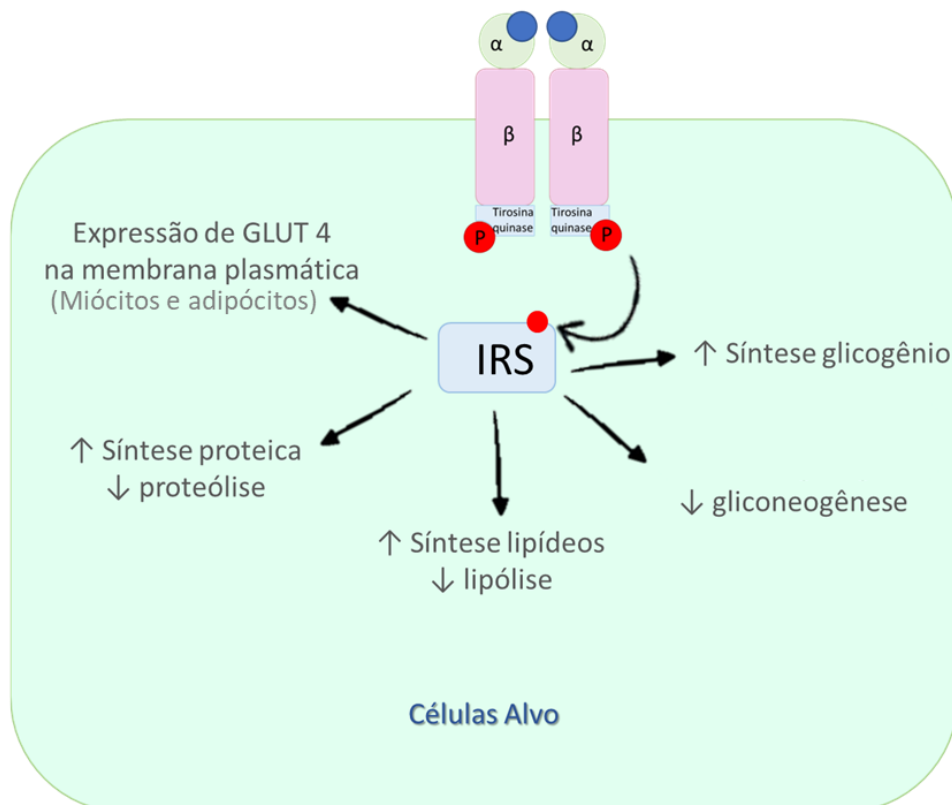
Legenda: Shc - proteína contendo o domínio SH2; GLUT4 - transportador de glicose 4; IR – receptor da insulina; IRS – substratos do receptor da insulina; FFA – ácidos graxos livres; DAG – diacilglicerol; PKC – proteína quinase C;

Ainda não está esclarecido o mecanismo pelo qual ocorre a resistência à insulina (RI) associada a obesidade (TONG et al., 2022; SINAIKO, 2007). Sabe-se que outros fatores, além da obesidade visceral, podem levar a alteração da resposta celular à insulina como, por exemplo, o uso de glicocorticoides, hormônio do crescimento, gestação, doença do ovário policístico, lipodistrofia, autoanticorpos ao receptor de insulina, mutações do receptor de insulina, mutações do receptor g ativador do proliferador de peroxissomo (PPARg), mutações genéticas que resultam em obesidade, hemocromatose. Apesar das várias causas envolvidas no aparecimento da resistência à insulina, em humanos (GUYTON; HALL, 2016; TONG et al., 2022), cães e gatos (VERKEST et al., 2012, NELSON; COUTO, 2015) a obesidade é um fator comumente presente. A RI acarreta a disfunção no transporte de glicose estimulado pela insulina, esse mecanismo é um fator importante e limitante

da taxa de utilização da glicose tanto no músculo quanto no tecido adiposo, e se encontra prejudicado no DM II (BRYANT; GOVERS; JAMES, 2002).

A forma como ocorre a alteração da sensibilidade à insulina nos receptores das células nos indivíduos obesos ainda é desconhecido (TONG et al., 2022, GUYTON; HALL, 2016). No entanto, sugere-se que pode ser decorrente do aumento do tecido adiposo, que pode resultar tanto da hipertrofia quanto pela hiperplasia dos adipócitos. Quando esse aumento ocorre por hipertrofia ela não é acompanhada do aumento adequado da vascularização, conseqüentemente há hipóxia local, seguida de resposta inflamatória crônica e resistência à insulina (TONG et al., 2022, SUN; KUSMINSKY; SCHERER, 2011; PERDICARO et al., 2020; BLÜHER, 2016). Outra via também correlacionada ao aumento de citocinas inflamatórias refere-se ao aumento da liberação dessas substâncias pelo tecido adiposo decorrente da ativação dos adipócitos proporcionada pelo aumento de macrófagos no local (WEISBERG et al., 2003).

Figura 3: Principais efeitos promovidos pela insulina nas células alvo.



Fonte: adaptado de GUYTON; HALL (2016).

Legenda: círculo azul – hormônio insulina; círculo vermelho – fosfato; IRS – substrato do receptor da insulina; α- subunidade alfa do receptor de insulina; β- subunidade beta do receptor de insulina, Tirosina quinase – enzima ligada a subunidade beta do receptor

A ação inadequada da insulina acarreta diminuição da captação de glicose pelas células insulino-dependentes e, conseqüentemente, na ativação dos mecanismos sobre os quais esse hormônio tem ação inibitória (proteólise, lipólise e gliconeogênese) e, conseqüentemente, no desenvolvimento dos fatores elencados na SM e responsáveis pelo maior risco do desenvolvimento da DM II e de doenças cardiovasculares ateroscleróticas (GUYTON; HALL, 2016; COSTANZO, 2018; OMS, 2021).

A insulina tem como função o armazenamento do excesso de macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) ingeridos em forma de gordura nos adipócitos e glicogênio nas células do tecido muscular esquelético e fígado (GUYTON; HALL, 2016). Além disso, esse hormônio exerce *feedback* negativo sobre a expressão de seus receptores na membrana plasmática, sendo este um dos fatores citados na resistência à insulina (COSTANZO, 2018).

Quando a RI se instala, as reservas energéticas dos adipócitos são mobilizadas pela ação da lipase hormônio sensível, que se torna ativa na ausência de insulina e atua promovendo a hidrólise dos triglicérides convertendo-os em ácidos graxos e glicerol. Em seguida, esses compostos são liberados na circulação sanguínea e os ácidos graxos podem ser utilizados como fonte de energia por todos os tecidos, exceto pelos neurônios, os quais utilizam somente a glicose como fonte de energia (BRYANT; GOVERS; JAMES, 2002; GUYTON; HALL, 2016; COSTANZO, 2018).

Nos hepatócitos, a alta concentração de ácidos graxos e a baixa ação da insulina favorecem a conversão dos ácidos graxos em colesterol e fosfolipídios, os quais serão liberados na circulação juntamente com os triglicérides na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (sigla em inglês – VLDL). Dessa forma, o uso prolongado das gorduras como fonte de energia leva ao desenvolvimento de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e, conseqüentemente, na aterosclerose. Afecção na qual há formação de placas de gordura nas paredes das artérias (BORNFELDT; TABAS, 2011; GUYTON; HALL, 2016).

Além disso, a concentração elevada de ácidos graxos nos hepatócitos ativa o mecanismo da carnitina na mitocôndria, que favorece a entrada dos ácidos graxos nessa organela onde ela sofrerá uma reação de beta-oxidação formando acetil coenzima A (Acetil-CoA). O Acetil-CoA é então condensado em cetoácidos, os quais serão liberados no sangue para serem utilizados como fonte de energia. No entanto, esse composto pode dar origem também aos corpos cetônicos, responsáveis, quando

em taxas elevadas, pelo desenvolvimento da acidose metabólica. Ademais, a baixa ação da insulina impede o aproveitamento dos cetoácidos pelos tecidos, levando ao maior acúmulo desse componente no sangue circulante o que resulta no surgimento da cetose. Ambos, a cetose e a acidose, são achados graves da DM II descompensada e podem levar ao rebaixamento da consciência, coma e morte súbita (GUYTON; HALL, 2016).

2.5. DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus em humanos pode ser classificada em tipo I ou tipo II de acordo com os mecanismos patofisiológicos e alterações patogênicas que afetam as células β -pancreáticas situadas nas ilhotas de Langerhans (ETTINGER; FELDMAN, 2000).

No diabetes mellitus tipo I (DM I), também chamada de diabetes mellitus insulino dependente ou nos humanos diabetes juvenil, por ser diagnosticada em crianças de até 12 anos de idade (GUYTON; HALL, 2016). Na DM I observa-se predisposição genética que leva a destruição das células β -pancreáticas imunomediada, o que culmina com insuficiência completa da secreção de insulina (ETTINGER; FELDMAN, 2000). Já a DM II, também conhecida como diabetes mellitus não-insulino dependente ou diabetes da maturidade (GUYTON; HALL, 2016). A DM II é caracterizada pela resistência à insulina e disfunção das células β -pancreáticas. Acredita-se que esses fatores são decorrentes de predisposição genética e que os efeitos deletérios podem ser acentuados por outros fatores como a obesidade, inflamação, infecções, neoplasias e disfunções hormonais que podem influenciar na gravidade da resistência à insulina e na disfunção das células β -pancreáticas (ETTINGER; FELDMAN, 2000; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

Em cães e gatos a nomenclatura DM I e DM II não é comumente utilizada, mas sim diabetes mellitus insulino dependente (DMID) e diabetes mellitus não-insulino dependente (DMNID) de acordo com a resposta do paciente à insulina exógena (ETTINGER; FELDMAN, 2000; NELSON; COUTO, 2015).

Nesse contexto, em cães a forma clínica mais frequentemente diagnosticada é a DMID (NELSON; COUTO, 2015), nos quais a análise histológica do tecido do pâncreas demonstrou diminuição do tamanho das ilhotas pancreáticas, células β -pancreáticas vacuolizadas e degeneradas (ETTINGER; FELDMAN, 2000). Já os

gatos possuem uma particularidade em relação a manifestação da DM, pois eles podem apresentar DM transitória, ou ainda, alternar entre DMID e DMNID a depender, principalmente, da intensidade da amiloidose presente nas ilhotas de Langerhans. Assim como os gatos, humanos também apresentam amiloidose, devido a liberação conjunta de amilina e insulina. Dessa forma, simultaneamente a hiperinsulinemia ocorre aumento da amilina secretada, a qual em grande quantidade gera depósitos amilóides adjacente as células β -pancreáticas, sobre as quais exercem efeitos citotóxicos podendo levar a apoptose. Logo, gatos podem se apresentar inicialmente com DM transitória ou DMNID e progredir a DMNID (ETTINGER; FELDMAN, 2000).

Já em coelhos a manifestação da DM II é controversa (VARGAS, 2014, HARCOURT-BROWN; HARCOURT-BROWN, 2012), sendo relatado somente um caso de DM espontânea na década de 80 (ROTH; CONAWAY, 1982), nos demais relatos da doença houve a indução de hipoinsulinemia pela administração de substâncias como o aloxan, que promove a destruição das células β -pancreáticas (WONG et al., 2016; CARROLL et al., 2019; ARIAS-MUTIS et al., 2017). Em estudo de Helfenstein e colaboradores (2011) foi encontrado que o pâncreas dos animais após indução dietética da obesidade e com manifestação de hiperglicemia, apresentavam arquitetura preservada. Em geral, a hiperglicemia nos coelhos é associada ao estresse pela manipulação e/ou à estase gástrica ou obstrução intestinal, porém, sem outras manifestações clínicas relacionadas com DM II (HARCOURT-BROWN; HARCOURT-BROWN, 2012; STAPLETON, 2014).

No que se refere ao diagnóstico da DM em humanos, cães e gatos os achados clínicos importantes são a presença dos sinais clássicos da doença (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso nos casos mais graves) glicemia de jejum persistente e glicosúria (SPARKES et al., 2015; NELSON; COUTO, 2015; OMS, 2021). O parâmetro sanguíneo mais usualmente analisado para confirmação e monitoramento da doença é a glicemia. No entanto, a frutossamina sérica é indicativa da glicemia média das últimas 2 a 3 semanas (THRALL, 2012) a coleta de sangue e pode não ser afetada por hiperglicemia de estresse de curto prazo (SPARKES et al., 2015). Esse metabólito, surge de uma reação não enzimática entre a glicose e o grupo amino dos resíduos de lisina das proteínas séricas, e essa reação é irreversível. Dessa forma, as concentrações de frutossamina dependem da duração e extensão da hiperglicemia, assim como da meia-vida das proteínas séricas. (REUSCH et al., 1993; THRALL, 2012), tornando-se de grande importância para monitorar os resultados de

programas de tratamento dos pacientes com DM II (REUSCH; HABERER, 2001), além disso, a frutossamina sérica permite diferenciar uma hiperglicemia persistente de uma hiperglicemia transitória (SPARKES et al., 2015) devido ao efeito da liberação de catecolaminas (GUYTON; HALL, 2016).

Em humanos foi criado um modelo matemático para a avaliação da presença da resistência à insulina, o *Homeostasis Model Assessment* para Resistência Insulínica (HOMA-IR) (MATTHEW et al., 1985). O índice HOMA-IR constitui uma técnica laboratorial não-invasiva para a avaliação da função do pâncreas. Esse índice é calculado a partir dos valores de glicemia e insulina. Dessa forma, indivíduos sensíveis à insulina apresentam HOMA-IR abaixo de 1,29 e os com resistência à insulina acima de 2,89. Apesar de ser um parâmetro muito utilizado em pesquisa a falta de consenso entre a comunidade médica quanto ao valor de referência, resulta na não utilização do índice na prática clínica como preditivo da DM II (OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2005).

2.6. MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DA OBESIDADE

A avaliação da composição corporal pode indicar o status nutricional do animal e, portanto, é de extrema importância para o clínico (FERRIER et al., 2002), já que o excesso de peso não significa propriamente obesidade, é importante a quantificação de tecido adiposo, assim como sua distribuição (WELLS; FEWTRELL, 2005). Dentre os recursos disponíveis para o diagnóstico da obesidade está o Escore de Condição Corporal (ECC) e o Índice de Massa Corporal (IMC). Esses métodos não são invasivos e permitem a confirmação da presença ou não da obesidade no indivíduo a partir da verificação de depósitos de tecido adiposo em determinadas áreas do corpo.

Em estudos desenvolvidos por Prebble e colaboradores (2015) e Sweet e colaboradores (2013), foi utilizado o ECC para coelhos desenvolvido pela Pet Food Manufacture's Association (PFMA, 2015), a qual se assemelha ao proposto para outras espécies de animais domésticos como o de cães e gatos (LAFLAMME, 1997a, 1997b) e vacas (EDMONSON et al., 1989). Essa escala constitui-se em um método de avaliação semiquantitativa da composição corporal, a qual permite classificar o indivíduo de acordo com a distribuição e acúmulo de tecido adiposo em determinadas regiões do corpo.

O ECC desenvolvido e validado para cães e gatos utiliza escala de 9 pontos (LAFLAMME, 1997a e b), já em bovinos, ovinos e caprinos o sistema de escala mais frequentemente utilizado é o de 5 pontos (EDMONSON et al., 1989; FERGUSON, 1994). Desse modo, quanto mais magros, menor a pontuação e quanto maior a deposição de gordura que os animais apresentam, maior a pontuação. Assim como, aqueles considerados com distribuição de gordura corporal ideal recebem pontuação 5 na escala de 9 pontos e 3 na escala de 5 pontos. Em cães e gatos a atribuição do escore corporal é amplamente utilizado e permite ao clínico avaliar com precisão a presença da obesidade e instituir programa de perda de peso adequados (MAWBY et al., 2004).

Em coelhos existe um guia disponibilizado pela Pet Food Manufacturers Association's, a Size-O-Meter, com uma escala de ECC (PFMA, 2019) que varia de 1 a 5, sendo 1 e 2 para animais magros, 3 para peso ideal, 4 para sobrepeso e 5 para obesos (REUSCH, 2010; MEREDITH, 2012, CARDINALI et al., 2008).

O índice de massa corporal (IMC) em humanos é bastante utilizado para verificar a massa de tecido adiposo corporal e é calculado pela razão entre o peso corporal dividido pelo quadrado da altura. O valor resultante desse cálculo estabelece boa correlação entre o peso e a massa adiposa do indivíduo (WELLENS et al., 1996, ADAMS et al., 2006; SWEET, 2014). É caracterizado como um índice global do estado nutricional e pode ser utilizado, por exemplo, para categorizar os indivíduos em abaixo do peso, no peso ideal, com sobrepeso e obeso (GARROW; WEBSTER, 1985, CDC, 2022). No entanto, sua relação com a composição corporal *per se* é controversa, uma vez que mensura a quantidade de quilograma por metro quadro e não exatamente a gordura corporal (WELLS; FEWTRELL, 2006). Ainda assim, é amplamente utilizado como um índice de peso relativo e é uma ferramenta para predizer o risco a determinadas doenças endócrinas como, por exemplo, a DM II (WELLS; FEWTRELL, 2006).

Com intuito de chegar a uma fórmula para o cálculo de IMC em coelhos, Sweet e colaboradores (2013) realizaram um estudo no qual foram mensurados o peso corporal, ECC e medidas morfométricas de 150 coelhos de estimação, e, com os dados obtidos, foram testadas três fórmulas zoométricas, as quais utilizavam peso corporal e medidas morfométricas (distância do olécrano ao segundo dígito e o comprimento da coluna vertebral). O objetivo desse trabalho foi avaliar qual das fórmulas tinha melhor correlação com a gordura corporal por meio da utilização da

escala de escore de condição corporal (PFMA, 2015), escala essa ainda não validada. Ao término desse estudo os pesquisadores concluíram que o índice de massa corporal determinado pela razão entre o peso e a medida do olécrano ao 2º dígito geram resultados semelhante à tabela de índice de massa corporal (IMC) desenvolvida para humanos (SWEET et al., 2013; ADAMS et al., 2006).

Abaixo segue a fórmula sugerida pelos autores Sweet et al. (2013) aplicável na rotina clínica como meio rápido e fácil de verificar condição corporal de coelho de médio porte:

$$\text{IMC} = \frac{\text{PESO CORPORAL (Kg)}}{\text{COMPRIMENTO DO OLÉCRANO AO 2º DÍGITO (cm)}}$$

Nesse estudo os autores verificaram que para coelhos apresentando 12cm de distância entre olécrano e 2º dígito (DOD), os pesos variaram de 1,8 a 2,6 kg, com 36% de desvio do ponto médio, semelhante ao que ocorre o IMC em humanos (SWEET et al., 2013).

2.7. DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA

Em humanos o diagnóstico da SM pode ser realizado baseando-se em *guidelines* desenvolvidos por instituições de profissionais da saúde como a Associação Americana de Diabetes (sigla em inglês – ADA), a Federação internacional da diabetes (sigla em inglês – IDF), a Associação Americana do Coração (sigla em inglês – AHA), a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Programa de Educação Nacional sobre Colesterol (sigla em inglês NCEP) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; ALBERTI et al., 2009), entre outros. Essas *guidelines* visam facilitar o diagnóstico de indivíduos com SM, e, portanto, com maior risco para desenvolvimento da DM II e DCV (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005).

Os fatores de risco que devem ser avaliados são: circunferência abdominal; concentração sérica de triglicérides e HDL, pressão arterial e glicemia em jejum. O diagnóstico da SM ocorre quando há presença de alterações do metabolismo da glicose, como a resistência à insulina ou hiperglicemia, associada a mais dois dos seguintes fatores: hipertensão, hipertrigliceridemia e/ou baixa concentração de HDL, obesidade (principalmente a obesidade central caracterizada pelo acúmulo de gordura

visceral) e microalbuminúria. Dentre os fatores avaliados grande destaque é dado à obesidade central, pois a presença deste fator está fortemente correlacionado ao desenvolvimento todas as demais alterações ligadas a SM (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; HUANG, 2009).

Quadro 2: Critérios para diagnóstico da síndrome metabólica em homens e mulheres, segundo critérios da NCEP-ATP III e OMS ATP III.

Critérios	Homens	Mulheres
Obesidade abdominal	> 102 cm	> 88 cm
hipertrigliceridemia	≥150 mg / DL	
HDL	< 40 mg / DL	< 50 mg / DL
Pressão arterial elevada	≥ 130 / 85 mm Hg	
Glicemia de jejum	≥ 110 mg / DL	

Fonte: site abeso.org.br (acessado em 20/12/2022).

Para coelhos não há a diretrizes para o diagnóstico da SM, porém nos animais utilizados como modelo experimental, nos quais a obesidade é as alterações relatadas são obesidade central, estado de pré-diabete (caracterizado por hiperglicemia em jejum e intolerância à glicose), hipertensão leve, alterações no perfil lipídico (aumento de triglicerídeos e LDL, diminuição do HDL), esteatose hepática (observada em ultrassonografia), modificações no metabolismo de lipídios, proteínas, carboidratos e da microbiota intestinal (ARIAS-MUTIS et al., 2017; CARROLL et al., 2019).

Na literatura médica-veterinária, com foco em coelhos, a obesidade está fortemente correlacionada à predisposição ao desenvolvimento de lipidose hepática após curtos períodos em jejum (VARGAS, 2014).

3. HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo considera que coelhos obesos apresentam manifestações clínicas compatíveis com a síndrome metabólica observada em seres humanos caracterizada por hipertensão, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia e que estas são correlacionadas a predisposição ao desenvolvimento da pododermatite.

4. OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa consistiu em avaliar a influência da obesidade no perfil lipídico (triglicérides e colesterol séricos), perfil glicêmico (glicemia, frutossamina e insulina séricas e índice HOMA-IR), pressão arterial sistêmica e investigar a correlação da obesidade com a ocorrência de pododermatite em coelhos mantidos como animais de estimação.

5. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ USP, sob o protocolo de número 4408070219, e mediante leitura e assinatura prévia pelos tutores do termo de consentimento livre e esclarecido, no qual foram autorizados os procedimentos propostos.

5.1. ANIMAIS

Todos os dados e amostras biológicas foram colhidas de coelhos domiciliados encaminhados voluntariamente por seus tutores ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ -USP), campus São Paulo-SP ou ao Hospital Veterinário da Universidade de Sorocaba. Foram utilizados coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) domiciliados, idade entre 1 e 9 anos, de ambos os sexos, inteiros e castrados e sem raça definida.

Os animais triados foram submetidos ao exame clínico que se constituiu de auscultação cardiopulmonar, frequência cardíaca, temperatura retal, inspeção da coloração das mucosas e avaliado o grau de hidratação, por meio da elasticidade cutânea, e o tempo de preenchimento capilar. Os linfonodos foram avaliados quanto ao tamanho, formato, superfície, consistência, mobilidade e temperatura. O exame do tórax foi feito por meio de inspeção, palpação, percussão dígito-digital e auscultação cardiopulmonar indireta. A cavidade abdominal foi avaliada por palpação e percussão, de acordo com o preconizado por Vargas (2014). Na anamnese o responsável foi inquirido quanto histórico clínico do animal, manejo alimentar, contactantes, espaço para exercício, tipo de piso no qual o animal permanecia majoritariamente, bem como apetite, ingestão hídrica, aspecto e frequência das fezes e urina (APENDICE 1).

Como critério de inclusão no estudo os participantes deveriam se encontrar clinicamente saudáveis após avaliação clínica e foram submetidos a coleta de sangue para realização de exames laboratoriais, a saber:- hemograma, determinação da concentração sérica de ureia, creatinina e atividade das enzimas fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato-aminotransferase, os quais deveriam apresentar-se dentro dos valores de referência para a espécie (CARPENTER, 2018).

Como critérios de exclusão foram considerados a presença de quaisquer doenças sistêmicas concomitantes que pudessem interferir nos parâmetros

sanguíneos objeto do estudo ou quaisquer alterações que impedissem o coelho de realizar coprofagia com exceção da obesidade.

5.2. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O presente estudo realizou-se de forma prospectiva inteiramente casualizada. Para fins de triagem e determinação dos grupos os coelhos foram avaliados em dois períodos, sendo o primeiro para triagem, no qual foram realizados exame físico completo, avaliação do ECC para composição dos grupos de estudo e coleta de sangue para exames laboratoriais.

Os animais que se apresentaram clinicamente saudáveis e com exames laboratoriais dentro dos valores de referência foram incluídos no projeto e encaminhados para coleta das variáveis de interesse do estudo. Neste segundo período, o animal foi submetido a jejum alimentar de 10 horas para dosagens de insulina, glicose, frutossamina, triglicérides e colesterol. Concomitantemente, foi aferida a pressão arterial sistêmica (PAS) assim como verificação e classificação quando presente da presença de pododermatite (ROMMERS, 2011).

Foram avaliados 73 coelhos, dos quais 24 atenderam aos critérios de inclusão. Estes foram divididos em dois grupos experimentais de acordo como o ECC: grupo controle (GC) (n=15) composto por animais com ECC 3 na escala de 5 pontos (PFMA, 2019) e grupo sobrepeso e obeso (GSO) (n=9) composto por animais com ECC 4 e 5 na escala de 5 pontos.

5.3. PARÂMETROS AVALIADOS

Para obtenção das amostras sanguíneas foi preconizado o acesso da artéria auricular. Sendo assim, as coletas foram realizadas na artéria auricular central, com agulha hipodérmica calibre 24 *Gauge*, obedecendo os critérios de antissepsia com algodão embebido em álcool 70% precedido de tricotomia do local. Foram coletados o total de 5 ml de sangue, posteriormente fracionado de acordo com a necessidade de armazenamento preconizado para análise da glicose sérica, insulina, frutossamina, triglicérides e colesterol.

Do total coletado, 1 ml do sangue foi acondicionado em tubo fluoretado (BD Vacutainer® -capacidade 2ml), e a amostra encaminhada imediatamente para a determinação da concentração plasmática de glicose conforme descrito por Menchetti e colaboradores (2018) utilizando-se método enzimático GOD-trinder (Labtest®, Lagoa Santa, Brasil). Os 4 ml restantes foram acondicionados em tubo contendo ativador de coágulo e gel separador (BD SST® II Advance® - capacidade 5ml), submetidos à centrifugação a 4°C e 6000 rpm por 10 minutos e o soro obtido separado em alíquotas de 500µL armazenadas em eppendorf de 1ml. As alíquotas reservadas para mensuração de triglicérides, colesterol e frutossamina foram encaminhadas para o laboratório de análises clínicas do HOVET-FMVZ-USP. A análise da concentração triglicérides e colesterol foram realizadas com utilização de método enzimático-trinder (Labtest®, Lagoa Santa, Brasil).

Já as alíquotas para mensuração de insulina (1 mL) foram armazenadas em tubos criogênicos e acondicionadas em freezer a -80°C até processamento pelo laboratório de análises clínicas PROVET (São Paulo, Brasil), onde foi realizada a mensuração hormonal por meio da técnica de radioimunoensaio (CARROLL et al., 1996).

Os resultados encontrados para insulina e glicemia foram utilizados para o cálculo do Índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*; HOMA-IR), de acordo com a fórmula descrita por Matthew et al., (1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{Insulina (mU/L)}] \times [\text{Glicemia (mg/dL)} / 18]}{22,5}$$

A PAS foi aferida pelo método não invasivo Doppler ultrassonográfico (Parks Medical Electronics®, modelo 811-B, Beaverton, EUA), com seleção dos manguitos do tipo neonatal (Dixtal®) correspondentes à 40% da circunferência do membro pélvico esquerdo no terço médio da região tibial. O pulso arterial foi localizado com o transdutor posicionado sobre a artéria dorsal do metatarso, com auxílio de gel condutor, após tricotomia prévia. O animal foi posicionado em decúbito lateral direito e o membro pélvico esquerdo posicionado na altura do coração. Realizaram-se cinco mensurações da PAS sistólica a intervalos de 30 segundos, com exclusão dos valores extremos e calculada a média, seguindo o protocolo adaptado de aferição pressão sanguínea descrita por Harvey, Knowles e Morison (2012).

Figura 4: Imagem da técnica utilizada para aferição da pressão arterial sistêmica pelo método Doppler com o coelho em decúbito lateral e sob contenção física tranquila pelo tutor

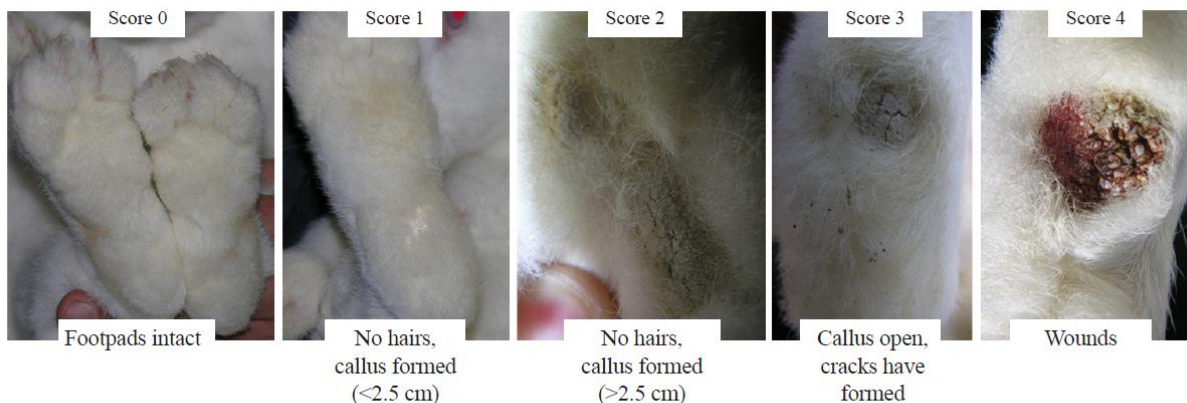


Fonte: STRAUSS (2022)

Foi calculado o IMC dos participantes baseado na fórmula descrita por Sweet e colaboradores no qual o IMC resultada da razão entre o peso (Kg) e a distância do olécrano ao 2º dígito (cm), que considera IMC ideal entre 0,16 e 0,21 (SWEET, 2013)

O escore da pododermatite foi determinado de acordo com o descrito por Rommers e colaboradores (2011), o qual estabeleceu 4 graus de lesão: 0 (zero) animal sem lesões e boa cobertura pilosa; 1 – animal com área alopecica calosa de até 2,5 cm; 2 – animal com área alopecica calosa igual ou superior a 2,5cm; 3 – animal com calosidade com presença de rachaduras e 4 – presença de feridas ulceradas. As lesões foram mensuradas por meio de utilização de paquímetro graduado.

Figura 5: Imagens exibindo as características das lesões da pododermatite de acordo com o escore lesional



Fonte: Adaptado de Rommers; Meijerhof, (1996).

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, analisou-se os pressupostos da estatística paramétrica e para isso utilizou os testes estatísticos de Shapiro-Wilk e de Levene para analisar a normalidade dos resíduos e a homogeneidade das variâncias, respectivamente. As médias das variáveis frutossamina e triglicerídeos foram comparadas e analisadas pelo teste T. Já as variáveis peso, glicemia, insulina, HOMA-IR, colesterol, PAS sistólica e IMC foram comparados pela estatística não paramétrica e a mediana e o intervalo entre quartis (IEQ) analisados pela estatística não paramétrica e tiveram seus postos analisados pelo teste de Mann-Whitney para dados independentes. O teste exato de Fisher foi utilizado para determinar possíveis relações entre as variáveis ECC e pododermatite, ECC e estado reprodutivo, estado reprodutivo e pododermatite.

Para análise dos dados utilizou-se o programa estatístico SPSS versão 24 (IBM - Armonk, Nova York, EUA) e considerou nível de significância de 5%.

7. RESULTADOS

A caracterização dos grupos estudados quanto a idade, sexo, estado reprodutivo, presença da pododermatite, IMC, manejos alimentar e ambiental encontram-se apresentados na tabela 1.

De forma geral, o grupo controle foi composto por 69,2% de machos, majoritariamente não castrados (53,3%), sendo que 80% dos animais apresentaram pododermatite e 53,3% estavam alojados em ambientes com terra. Já o grupo GSO é marcado por 45,5% de fêmeas, 55,5% de castrados, e também apresentou uma elevada porcentagem de animais com pododermatite (77,78%), sendo o tipo de alojamento predominante piso frio/ gaiola (88,89%).

Tabela 1: Caracterização e comparação dos grupos controle e de coelhos em sobrepeso e e obesos que compuseram o estudo.

Variável	Geral	GC	GSO	p-valor
	média ± desvio padrão			
Idade (anos)	3,75 ± 2,42	3,73 ± 2,86	3,78 ± 1,56	0,961
IMC	0,208 ± 0,044	0,197 ± 0,038	0,226 ± 0,048	0,041
Sexo				1,000
Fêmea	11	6	5	
Macho	13	9	4	
Reprodução				0,423
Castrado	13	7	6	
Não castrado	11	8	3	
Pododermatite				1,000
Ausente	5	3	2	
Presente	19	12	7	
Tipo de piso				
Piso frio/gaiola	15	7	8	
Terra	9	8	1	

Fonte: STRAUSS, (2022).

Legenda: GC: grupo controle; GSO: grupo sobrepeso-obeso; DP: desvio padrão

Nas condições investigadas não houve correlação significativas entre as variáveis escore de condição corporal e pododermatite ($p = 0,64$), escore condição corporal e estado reprodutivo ($p = 0,30$) e estado reprodutivo e pododermatite ($p = 0,415$).

Abaixo observa-se, na tabela 2, os valores encontrados para nas mensurações dos parâmetros séricos de frutossamina, triglicérides, glicemia, insulina, colesterol, assim como o valor obtido pra HOMA-IR nos grupos estudados.

Tabela 2: Comparação dos valores de média \pm desvio padrão das variáveis entre os grupos de coelhos saudáveis e em sobrepeso/obesidade

Variável	GC	GSO	P-valor
	Média \pm DP	Média \pm DP	
Frutossamina ($\mu\text{mol/L}$)	226,8 \pm 38,7	218 \pm 46,4	0,621
Triglicérides (mg/dL)	89,2 \pm 42,1	115,4 \pm 49,8	0,181
Colesterol (mg/dL)	33,60 \pm 10,43	38,67 \pm 16,51	0,599
Glicemia (mg/dL)	147,87 \pm 65,77	144,67 \pm 52,69	0,861
Insulina (mU/L)	11,27 \pm 8,11	22,67 \pm 21,01	0,041
HOMA-IR	1,49 \pm 1,10	4,36 \pm 3,94	0,003
PAS (mm Hg)	119,87 \pm 17,34	131,33 \pm 28,65	0,411

Fonte: STRAUSS, (2022).

Legenda: GC: grupo controle; GSO: grupo sobrepeso-obeso; DP: desvio padrão; IEQ = Intervalo entre quartis.; Teste independente de Mann-Whitney, * representa as comparações são significativas quando $p\text{-valor} < 0,05$; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; PAS = Pressão Arterial Sistêmica; IMC = Índice de Massa Corporal (Sweet, 2013);

8. DISCUSSÃO

Não há estudos que correlacionem a incidência de obesidade com alterações no metabolismo e saúde de coelhos mantidos como pet, especialmente no Brasil. Dessa forma o presente estudo, traz como principal contribuição a confirmação de que a obesidade interfere diretamente na resposta insulinêmica. Porém, a hipótese inicial foi parcialmente respondida uma vez que não houve confirmação da obesidade alterando o perfil glicêmico e lipêmico dos coelhos, nem como um fator predisponente para o surgimento da pododermatite.

Na pesquisa de Carroll e colaboradores (1996), os primeiros a utilizar o coelho como modelo de estudo para alterações metabólicas em humanos, animais com obesidade induzida pelo consumo de dieta hipercalórica apresentaram insulinemia duas vezes maior em relação ao grupo controle. No presente estudo, houve diferença entre os grupos estudados, com a mediana da concentração de insulina no GSO maior do que a no GC, o que corrobora com o estudo de Carrol e colaboradores (1996), porém não é possível fazer um comparativo quantitativo direto. Observa-se que os coelhos apresentam similaridades com outras espécies como humanos e felinos que manifestam hiperinsulinemia quando com sobrepeso (VASQUES et al., 2008; VERKEST et al., 2012; GUYTON; HALL, 2016).

Apesar dos vários estudos correlacionarem a obesidade à presença da hiperglicemia (CARROLL et al., 1996; HELFENSTEIN et al., 2011; ARIAS-MUTIS et al., 2017) essa alteração não foi observada no presente estudo, não havendo diferença entre os grupos controle e sobrepeso-obeso para essa variável ($p = 0,861$). Quanto a frutamina, nosso estudo não demonstrou diferença significativa para essa variável entre os grupos avaliados (0,621), o que era fisiologicamente esperado uma vez que os animais não apresentaram hiperglicemia (THRALL, 2012; CARPENTER, 2018).

A hiperglicemia encontrada nos diversos estudos pode ser em resposta à indução dietética da obesidade nos animais de experimentação, a qual geralmente é obtida em um curto período (3 a 28 semanas). É possível que, para animais mantidos como pet, a obesidade seja um processo de desenvolvimento mais crônico com ajustes do metabolismo ao longo do tempo antes que haja uma sobrecarga refletida de forma clara em alterações nos metabólitos séricos.

Apesar dos coelhos servirem como modelo experimental em diversos estudos, valores de referência para o norteamo do diagnóstico de doenças endócrinas para coelhos de estimação é ainda bastante escassa para a espécie (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012). No entanto, ficou evidente, no presente estudo, que apesar de não ter ocorrido diferença entre a glicemia dos grupos estudados, a concentração sérica de insulina diferiu, o que resultou em índices HOMA-IR maiores no grupo sobrepeso-obeso ($p=0,003$). Isso demonstra que para manter o estado normoglicêmico esses animais secretam maior quantidade de insulina. Esse resultado corrobora com o obtido por Helfenstein e colaboradores (2011) no qual os coelhos do grupo obeso, ingerindo ração adicionada de 0,5% de colesterol por 24 semanas, demonstraram valores de HOMA-IR $1,39 \pm 0,20$ em contraposição à $0,66 \pm 0,20$ no grupo controle.

Para avaliar a real ocorrência da DM II na espécie, assim como a validade do índice HOMA-IR como fator preditivo da resistência insulínica em coelhos de estimação, mais estudos são necessários. No entanto, vale ressaltar que os resultados obtidos neste estudo sinalizam a resistência à insulina em um grupo de 9 animais dos quais 5 indivíduos (66,67%) apresentavam ECC 4 e 3 indivíduos apresentavam ECC 5 (33,33%). Na análise do grupo GSO com separação entre os indivíduos de ECC 4 e ECC 5, mostra que estes apresentam HOMA-IR de $2,50 \pm 4,32$ e $3,30 \pm 3,88$, respectivamente. Dessa forma, é notável que o ganho de peso exerce influência sobre a regulação da glicemia na espécie o que poderia ser mais evidentes em um grupo composto somente por indivíduos de ECC 5.

Um questionamento pertinente a respeito da incidência de relatos de DM II espontânea em coelhos, seria quanto a percepção dos tutores quanto à manifestação dos sinais clínicos. Sabe-se que cães e gatos o diagnóstico da DM ocorre tardiamente, geralmente, quando os sinais clínicos se tornam bastante evidentes para os tutores (NELSON; COUTO, 2015). Logo, esse pode ser um dos fatores que contribui para a subestimação da doença nos coelhos ainda maior do que em cães e gatos, já que a espécie, devido sua recente domesticação (aproximadamente 500 anos), possui forte instinto a não demonstrar sinais de vulnerabilidade a fim de evitar sua predação (MCBRIDE, 2014).

Adicionalmente, os estudos sobre DM e SM no qual os coelhos são modelos experimentais trabalham com animais por até 28 semanas, período em que há a indução do ganho de peso (CARROLL et al., 1996; HELFENSTEIN et al., 2011;

ARIAS-MUTIS et al., 2017). Sabe-se que em humanos a DM II é mais prevalente nos adultos acima dos 30 anos, principalmente na população entre 50 e 60 anos (GUYTON; HALL, 2016) e somam-se indícios de que quanto maior o tempo de duração da obesidade maior o risco do desenvolvimento da DM II (ABDULLAH et al., 2010). Logo, se os coelhos compartilham essas características fisiológicas com os humanos, pode-se hipotetizar que o fato de os estudos trabalharem em geral com animais jovens com idades de no máximo 10,5 meses de vida (ARIAS-MUTIS et al., 2017), considerando que a expectativa de vida é de 5 a 10 anos com relatos de alguns chegando a viver 18 anos (MEREDITH, 2014), pode estar entre os fatores que colabora para a subestimação do diagnóstico da DM. Assim sendo, é notório que baseando-se em todos os critérios acima citados e na falta de estudos em coelhos de estimacão sobre as particularidades do desenvolvimento da DM II na espécie, mais estudos são necessários.

A literatura médica veterinária indica valores de referência para o colesterol séricos para coelhos que são distintos entre si (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012; VARGAS, 2014; CARPENTER, 2018). Nas pesquisas em que o coelho atua como modelo experimental para a SM foram publicados valores bastante controversos de acordo com a metodologia utilizada para indução da obesidade. Coelhos obesos induzidos mediante a ingestão de dietas ricas em colesterol apresentam um aumento de mais de 90% nas concentrações séricas de colesterol quando comparados ao perfil dos animais do grupo controle (CARROLL et al., 1996; HELFENSTEIN et al., 2011; ARIAS-MUTIS et al., 2017). Neste estudo foi observado que não houve diferença deste componente sérico entre os grupos controle e sobrepeso-obeso o que corrobora com os valores (controle: 30 mg/dL e obeso: 33 mg/dL) encontrado por Arias-Mutis e colaboradores (2017) utilizando uma dieta com 43,1% de gordura.

No que se refere aos triglicérides os valores obtidos por Carroll e colaboradores (1996) foi de $42,2 \pm 3,29$ mg/dL no grupo controle e de $736,5 \pm 30,21$ mg/dL grupo obeso, enquanto no estudo de Arias-Mutis e colaboradores (2017) os valores obtidos foram de 30 mg/dL no grupo controle e 93 mg/dL no grupo obeso. Tais valores foram obtidos mediante administração de dietas ricas em gorduras e sacarose na água de bebida, o que resultou em triglicérides séricos elevados no grupo obeso, evidenciando, dessa forma, a influência que a dieta exerce sobre os níveis de este metabólito. No presente estudo não se observou diferença nos valores obtidos para este metabólito nos grupos analisados. Dessa forma, fica claro que as dietas

fornecidas em experimentos para o estudo da SM se diferenciam da que é ofertada aos coelhos de estimação, já que a manifestação da hipertrigliceridemia nos animais obesos deste estudo não ocorre na mesma proporção que a observada nos grupos experimentais induzidos à obesidade.

No estudo desenvolvido por Carroll e colaboradores (1996) foi avaliada a PAS sistólica em grupos de coelhos magros (n=17), mantidos com ração de manutenção para coelhos adultos, e obesos (n=15), os quais receberam a ração padrão adicionada de 15% de gorduras (10% de óleo de milho e 5% de banha) para indução do ganho de peso. Neste modelo, os valores da PAS sistólica para o grupo magro foi de 98 ± 1 mm Hg, enquanto para os animais obesos foi de 112 ± 3 mm Hg sinalizando hipertensão leve. Resultado semelhante foi obtido por Arias-Mutis e colaboradores (2017), referindo PAS sistólica de 97 e 110 mm Hg, respectivamente para grupo controle e obesos.

Destaca-se que no estudo de Carroll e coautores a PAS foi obtida de animais anestesiados com isoflurano, o que pode interferir nos valores obtidos (CARROLL, 1996). No presente estudo foi utilizado o método Doppler em animais sem sedação, com os animais mantidos em ambiente tranquilo e submetidos a contenção física pelo tutor. Dessa forma, obtiveram-se valores numericamente maiores no grupo GSO do que no GC, porém sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,411$), contrapondo os valores encontrados pelos estudos acima citados desenvolvidos com a indução dietética da obesidade na espécie.

O método Doppler para aferição de pressão arterial, apesar de suas limitações no que se refere aos níveis de concordância com métodos invasivos (HARVEY, 2012), pode ser considerado um método aceitável para monitoramento do paciente em consultas de rotina. Já os métodos de aferição direta de pressão são mais apropriados à monitoramento do paciente internado em estado grave ou sob procedimento cirúrgico (WEST, 2007).

Em relação a pododermatite, os vários estudos realizados sobre esta afecção são realizados em coelhos de produção e apontam para uma forte correlação com o tipo de piso nas gaiolas e a obesidade (ROMMERS, 2011; BUIJS, 2014; ROSELL, 2013). Essa correlação entre a obesidade e a pododermatite não foi percebida para os animais incluídos na presente pesquisa, pois independentemente do escore corporal foi observado algum tipo de lesão na região de tarso e metatarso tanto dos indivíduos do grupo sobrepeso-obeso quanto nos indivíduos do grupo controle.

Estudos a respeito das consequências metabólicas da obesidade para diagnóstico, prevenção e tratamento de coelhos de estimação não foram encontrados até o momento da finalização desta dissertação. Em geral, os dados disponíveis são relativos a animais utilizados como modelo de estudos para doenças metabólicas e teste de medicamentos. Sendo assim, tais dados podem não condizer com a realidade dos parâmetros apresentados por coelhos mantidos como animais de estimação, uma vez que esses recebem manejo ambiental e alimentar mais diversificados e, principalmente, a obesidade é desenvolvida de forma não intencional.

Sob esse viés, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos dos alimentos disponibilizados aos coelhos de estimação, bem como da oferta das dietas comercializadas *versus* feno. Sobretudo, é pertinente destacar que as dietas ricas em gorduras utilizados nos protocolos de indução da obesidade e SM (ARIAS-MUTIS et al., 2017) produzem alterações bastante acentuadas nos perfis lipídicos (triglicérides e colesterol) e glicêmico (glicemia e insulina). Igualmente, são necessários mais estudos visando esclarecer as particularidades das diversas afecções endócrinas na espécie. Assim como, elucidar os fatores predisponentes para o desenvolvimento da pododermatite nos coelhos mantidos como animais de estimação.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Pelo delineamento proposto não foi possível realizar a padronização da dieta dos animais incluídos. Nos estudos que avaliaram a obesidade em coelhos, apesar de observar-se padronização do alimento ingerido, este consistia em ração diferente da habitualmente fornecida aos coelhos pets, visto que eram formuladas para promover a obesidade. Isso pode justificar o fato de nos estudos com obesidade induzida em coelhos ter ocorrido aumento de triglicérides séricos, glicemia e outras variáveis metabólicas, diferente do presente estudo.

Apesar do número de animais incluídos no estudo ser um fator limitante, em parte justificado pela pesquisa ter ocorrido em meio ao período mais crítico da pandemia de COVID-19, alguns parâmetros diferiram entre os grupos, o que reforça o poder dos resultados deste estudo.

Na pesquisa publicada por Arias-Mutis e colaboradores foi observado que os animais do grupo obeso apresentavam lipidose hepática visível ao exame ultrassonográfico. Dessa forma, seria interessante ter sido realizada esse exame nos coelhos inclusos neste estudo, porém por limitações de tempo e disponibilidade financeira, não foi possível coletar essa informação.

10. CONCLUSÕES

Conclui-se que, nas condições avaliadas, o sobrepeso e a obesidade em coelhos de estimação se mostraram um fator que contribuiu para a ocorrência da hiperinsulinemia, o que resultou em índices HOMA-IR maiores, no entanto, sem outras repercussões clínicas. Assim como, não se apresentou como um fator predisponente para a ocorrência da pododermatite nos animais deste estudo.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, A., STOELWINDER, J., SHORTREED, S., WOLFE, R., STEVENSON, C., WALLS, H., COURTEN, M., PEETERS, A. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. **Public Health Nutrition**, v. 14, issue 1, p. 119 – 126, 2010.

ADAMS, K. F., SCHATZKIN, A., HARRIS, T. B., KIPNIS, V., MOUW, T., BALLARD-BARBASH, R., HOLLEBECK, A., LEITZMANN, M. F.. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. **The New England journal of medicine**, n. 355, p. 763 – 778, 2006.

ADJI A. V., PEDERSEN, A. O., AGYEKUM, A. K.. Obesity in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) : A narrative review. **Journal of exotic pet medicine**, n. 41, p. 30 – 37, 2022.

ALBERTI, K. G. M. M., ZIMMET, P., SHAW, J.. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059–1062, 2005.

ARIAS-MUTIS, O. J., MARRACHELLI, V. G., RUIZ-SAURI, A., ALBEROLA, A., MORALES, J. M., SUCH-MIQUEL, L., MONLEON, D., CHORRO, F. J., SUCH, L., ZARZOSO, M.. Development and characterization of an experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit. **PLoS ONE**, v.12, n. 5, e0178315, 2017.

BORNFELDT, K. E., TABAS, I.. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis. **Cell metabolism**, n. 14, 02 nov 2011.

BENATO, L., Obesity in pet rabbits. **VETcpd**, v. 1, April, p. 28, 2014. Acessado em 20/06/2020.

BLÜHER, M., Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance?. **Clinical Science**, v. 130, p. 1603 – 1614, 2016.

BRYANT, N. J., GOVERS, R., JAMES D. E.. Regulated transport of the Glucose transporter GLUT4. **Nature Reviews - Molecular Cell Biology**, v. 3, abril, 2002.

BUIJS S., HERMANS K., MAERTENS L., VAN CAELENBERG A., TUYTTENS F. A. M.. Effects of semi-group housing and floor type on pododermatitis, spinal deformation and bone quality in rabbit does. **Animal**, v. 8 n. 10, p. 1728–1734, 2014.

CARDINALI, R., DAL BOSCO, A., BONANNO A., DI GRIGOLI, A., REBOLLAR, P.G., LORENZO P.L., CASTELLINI, C.. Connection between body condition score, chemical characteristics, of body and reproductive traits of rabbit does. **Livestock Science**, v. 116, p. 209-215, 2008.

CARPENTER, J.W. (ed.). **Exotic Animal Formulary**, 5^a edition, editora Elsevier-Saunders, p. 739-741, 2018

CARROLL, J. F., DWYER, T. M., GRADY, A. W., REINHART, G. A., MONTANI, J. P.,

COCKRELL, K., MEYDRECH, E. F., MIZELLE, H. L., Cardiac hypertrophy , and neurohumoral activity in a new animal model of obesity, **Journal of physiology**, n. 86, p. 373–378, 2019.

Center for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>, acessado em 25/12/2022.

Center for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>, acessado em 21/02/2022.

COSTANZO, L. S.. Fisiologia endócrina, in **Fisiologia**, 6ª ed., editora Elsevier, cap.9, p. 435-486, 2018

COURCIER, E. A., MELLORS, D. J., PENDLEBURY, E., EVANS, C., YAM, P. S., Preliminary investigation to establish prevalence and risk factors for being overweight in pet rabbits in Great Britain, **Veterinary Record**, v. 171, n. 8, p. 197, 2012.

ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M., ZIMMET, P. Z., The metabolic syndrome, **The Lancet**, v. 365, p, 1415-1428, 2005

EDMONSON, A.J., LEAN, L.J.,WEAVER, L.D., FARVER, T.,WEBSTER, G., A body condition scoring chart for Holstein dairy cows, **Journal of Dairy Science**, v. 72, p. 68–78, 1989.

ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C.. Textbook of veterinary internal medicine, 6ª ed., Elsevier-Saunders, cap. 241, p. 1563 – 1591, 2000.

F.E.D.I.A.F., **Nutritional Guidelines for Feeding Pet Rabbits**, 2013. Acessado em 27/08/2020

FERGUSON, J. D., GALLIGAN, D. T., THOMSEN, N., Principal descriptors of body condition score in Holstein cows, **Journal of Dairy Science**, v.77, p. 2695–2703, 1994.

FERRIER, L. et al., Waltham International Symposium : Pet Nutrition Coming of Age Evaluation of Body Composition in Dogs by Isotopic Dilution Using a Low- Cost Technique , Fourier-Transform Infrared Spectroscopy 1. **Measurement**, n. 5, p. 1725–1727, 2002.

GARROW, J.S., WEBSTER, J., Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness, **International Journal of Obesity**, v. 9, p.147–153, 1985.

GUYTON, A. C., HALL, J. E., **Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica**, 13ª edição, editora Elsevier Inc, pp. 1046, 2016.

GRUNDY, S. M., BREWER, H. B., CLEEMAN, J. I., SMITH, S. C., LENFANT, C., Definition of metabolic syndrome, **Circulation**, v. 109, p. 433 – 438, 2004.

HARCOURT-BROWN, F. M.; HARCOURT-BROWN, S. F., Clinical value of blood glucose measurement in pet rabbits. **Veterinary Record**, v. 170, n. 26, p. 674, 2012.

HARCOURT-BROWN F. M., **Textbook of Rabbit Medicine**, Editora Oxford-Butterworth-Heinemann, 2002

HELFENSTEIN, T., FONSECA, F. A., IHARA, S. S., BOTTÓS, J. M., MOREIRA, F. T., POTT JR, H., FARAH, M. E., MARTINS, M. C., IZAR, M. C. Impaired glucose tolerance plus hyperlipidaemia induced by diet promotes retina microaneurysms in New Zealand rabbits. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 92, p. 40 – 49, 2011.

HUANG, P. L., A comprehensive definition for metabolic syndrome, **Diseases models e mechanisms**, v. 2, p. 231 – 237, 2009.

LAFLAMME, D., Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool, **Feline Practice**, v. 25, n. 5–6, p. 13–18, 1997a.

LAFLAMME, D., Development and Validation of a Body Condition Score System for Dogs, **canine practice**, v. 22, n. 4, p. 10–15, 1997b.

LENNOX, A. M., FECTEAU, K. A.. Endocrine disease. In MEREDITH, A., LORD, B., **BSAVA - Manual of Rabbit Medicine**, Printed by British Small Animal Veterinary Association, cap. 19, p. 274 – 276, 2014.

MANCINELLI, E., KEEBLE, E., RICHARDSON, J., HEDLEY, J., Husbandry risk factors associated with hock pododermatitis in UK pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), **Veterinary record**, v. 174, p. 429, 2014.

MATTHEW, D.R., HOSKER, J.P., RUDENSKI, A.S., NAYLOR, B.A., TREACHER, D.F., TURNER, R.C., Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985. doi:10.1007/BF00280883

MAYER, J., BROWN, S., MITCHELL, M. A., Survey to Investigate Owners' Perceptions and Experiences of Pet Rabbit Husbandry and Health. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 26, n. 2, p. 123–131, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jepm.2017.01.021>.

MAWBY, D. I., BARTGES, J. W., D'AVIGNON, A., LAFLAMME, D. P., MOYERS, T. D., & COTTRELL, T. Comparison of various methods for estimating body fat in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 2, p. 109–114, 2004.

MCBRIDE, E. A. Normal behaviour and behaviour problems. In MEREDITH, A., LORD, B., **BSAVA - Manual of Rabbit Medicine**, Printed by British Small Animal Veterinary Association, cap. 5, p. 45 – 58, 2014.

MEREDITH, A. Is obesity a problem in pet rabbits? **Veterinary Record**, v. 171, n. 8, p. 192–193, 2012.

MEREDITH, A., LORD, B., **BSAVA - Manual of Rabbit Medicine**, Printed by British Small Animal Veterinary Association, 2014

MEREDITH, A.L., Introduction to rabbit nutrition; advances in pet health through nutrition. In: **Proceedings of BSAVA/PFMA Nutrition Symposium**, 2000

MULLAN, S. M., MAIN, D. C. J., Survey of the husbandry, health and welfare of 102 pet rabbits, **Veterinary Record**, v. 159, n. 4, p. 103–109, 2006

MURIS, D. M. J., HOUBEN, A. J. H. M., SCHRAM, M. T., STEHOUWER, C. D. A., Microvascular dysfunction: an emerging pathway in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance, *Reviews of metabolic diseases*, v. 14, p. 29 – 38, 2013

NATIONAL RESEARCH COUNCIL, Nutrient Requirements of Rabbits, Second Revised Edition, Washington, DC: The National Academies Press, 1977. Disponível em : <https://doi.org/10.17226/35..>

NELSON, R. W., COUTO, C. G.. Medicina interna de pequenos animais, 5ª ed., Mosby-Elsevier, cap. 52, p. 777 – 823, 2015.

OLIVEIRA, E. P., SOUZA, M. L. A., LIMA, M. D. A., Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** [online], v. 41, n. 4, pp. 237-243, 2005. Acessado 12 Dezembro 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000400004>.
PACE, N., RATHBUN, E. N., Studies on Body Composition, **Journal of Biological Chemistry**, v. 158, p. 685–991, 1955.

OMS - Organização Mundial a Saúde. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em 10/12/2022

OMS - Organização Mundial a Saúde. **Diabetes**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em 20/12/2022

PERDICARO, D. J., LANZI, C. R., TUDELA, J. G., MIATELLO, R. M., OTEIZA, P. I., PRIETO, M. A. V., Quercetin attenuates adipose hypertrophy, in part through activation of adipogenesis in rats fed a high-fat diet., *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 79, 108352, doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108352, 2020.

PESSOA, C. A., Lagomorpha (coelho, lebre e tapiti), in CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L., **Tratado de animais selvagens**: Medicina Veterinária, 2.ed., Editora GEN/Roca, cap 56, p. 1209-1237, 2014.

PET FOOD MANUFACTURERS ASSOCIATION (PFMA), www.pfma.org.uk/pt-size-o-meter, 2015, acessado em 21/11/2022.

PDSA, **People's Dispensary for Sick Animals**, Animal Wellbeing Report 2021, <https://www.pdsa.org.uk/what-we-do/pdsa-animal-wellbeing-report/paw-report-2021>, Acessado em 24/11/2022.

PREBBLE, J.L., SHAW, D. J., MEREDITH, A. L., Bodyweight and body condition score in rabbits on four different feeding regimes, **Journal of Small Animal Practice**, v.56, p. 207–212, 2015.

PREBBLE J, Nutrition and feeding, in **BSAVA** – Manual Of Rabbit Medicine, ed. MEREDITH A., LORD, B., cap. 3, p. 28, 2014

PROENÇA L. M., MAYER J., Prescription diets for rabbits, **Veterinary Clinic Exotic Animals**, n. 17, p. 485–502, 2014.

QUESENBERRY, K. E., CARPENTER, J. W., **Ferrets, rabbits, and rodents : clinical medicine and surgery**, 3ª edição, Saunders Elsevier, 2012.

REAVEN, G.M., Role of insulin resistance in human disease, **Diabetes**, v. 37, p. 1595–1607, 1988.

REUSCH, B., Why do I need to body condition score my rabbit ?, **Rabbiting on**, p. 10–11, 2010. Acessado em 10/10/2022.

REUSCH, C., LIEHS, M. R., HOYER, M., VOCHERZER, R.. Fructosamine – a new parameter for diagnosis of and metabolic control in diabetic dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 7, p, 177 – 182, 1993.

ROMMERS J.M., MEIJERHOF R., The effect of different floor types on footpad injuries of rabbit does. In Proc.: **6th World Rabbit Congress**, Toulouse France, 9-12 July, 1996.

ROSELL J. M., DE LA FUENTE L. F., Assessing Ulcerative Pododermatitis of Breeding Rabbits, **Animals** (Basel), v. 3. n. 2, Jun, p.318–326, 2013.

ROTH, S. I.; CONAWAY, H. H. Spontaneous diabetes mellitus in the New Zealand white rabbit. **American Journal of Pathology**, v. 109, n. 3, p. 359–363, 1982.

SAMOCHA-BONET, D., DIXIT, V. D., KAHN, C. R., LEIBEL, R. L., LIN, X., NIEUWDORP, M., PIETILÄINEN, K. H., RABASA-LORET, R., RODEN, M., SCHERER, P. E., KLEIN, S., RAVUSSIN, E.. Metabolically healthy and unhealthy obese, the 2013 Stock Conference report, **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity** vol. 15, p. 697-708, 2014, doi:10.1111/obr.12199

SAUNDERS, R. Husbandry, in MEREDITH A., LORD, B.. **BSAVA** – manual of rabbit medicine, ed., cap. 2, p. 13, 2014.

SAYERS, I.. Approach to preventive health care and welfare in rabbits. **In Practice**, v. 32, n. 5, p. 190–198, 2010.

SINAIKO, A.. Obesity, insulin resistance and obesity, **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 1, 2007.

SPARKES, A. H., CANNON, M., CHURCH, D., et al.. ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, issue 3, p. 235 – 250, 2015.

STAPLETON, N.. The chubby bunny: a closer look at obesity in the pet rabbit. **The**

Veterinary Nurse, v. 5, n. 6, p. 312–319, 2014.

SUN, K., KUSMINSKY, C. M., SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. **Journal of clinical investigation**, n. 121, p. 2094 – 2101, 2011

SWEET, H. et al.. A novel zoometric index for assessing body composition in adult rabbits. **Veterinary Record**, v. 173, n. 15, p. 369, 2013.

TONG, Y., XU, S., HUANG, L., CHEN, C., Obesity and insulin resistance: pathophysiology and treatment, **Drug discovery today**, v. 27, n. 3, p. 822 – 830, 2022.

THOMPSON, J.L., Preliminary investigations into the use of the five-point body condition scale (Size-O-Meter) and its use in pet owner education. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 31, p. 95–99, 2019.

VARGAS, M., **Textbook of Rabbit Medicine**, 2ª edição, Butterworth-Heinemann-Elsevier, cap. 2, p. 122 – 134, 2014

VASQUES, A. C., ROSADO, L. E F. P. L., ALFENAS, R. C. G., GELONEZE, B. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]**, v. 52, n. 1, pp. 32-39, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000100006>>. (Acessado em 11 Janeiro 2023).

VERKEST, K. R., RAND, J. S., FLEEMAN, L. M., MORTON, J. M. “Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs.” **Domestic animal endocrinology**, vol. 42, issue 2, p. 103 – 112, 2012. doi:10.1016/j.domaniend.2011.10.002

WANG, R., LIU, R., LI, L., LIU, B., BAI, L., WANG, W., ZHAO, S., LIU, E. Fasting is not required for measuring plasma lipid levels in rabbits. **Laboratory animals**, vol. 54, N. 3, P. 272 – 280, 2020. doi:10.1177/0023677219855102

WANG, Z. M., DEURENBERG, P., WANG, W., PIETROBELLI, A., BAUMGARTNER, R. N., HEYMSFIELD, S. B. Hydration of fat-free body mass: Review and critique of a classic body composition constant. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 5, p. 833–841, 1999.

WEISBERG, S. P., MCCANN, D., DESAI, M., ROSENBAUM, M., LEIBEL, R. L., FERRANTE JUNIOR, A. W., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, **The journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796 – 1808, 2003.

WELLENS, R. I., ROCHE, A. F., KHAMIS, H. J., JACKSON, A. S., POLLOK, M . L., SIERVOGEL, R. M. Relationships Between the Body Mass Index and Body Composition. **Obesity society**, v. 4, p. 35 – 44, 1996.

WELLS, J. C. K., FEWTRELL, M. S. Measuring body composition. **Archives of disease in childhood**, n. 91, p. 612 – 617, 2005.

West, G., Heard, D., Caulkett, N.. **Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia**, 1^a edition, Blackwell publishing, 2007


WONG, S. K., CHIN, K. Y., SUHAIMI, F. H., FAIRUS, A., IMA-NIRVANA, S. Animal models of metabolic syndrome: a review. **Nutrition & Metabolism**, vol. 13, .n. 65., 4 Oct. 2016. doi:10.1186/s12986-016-0123-9.

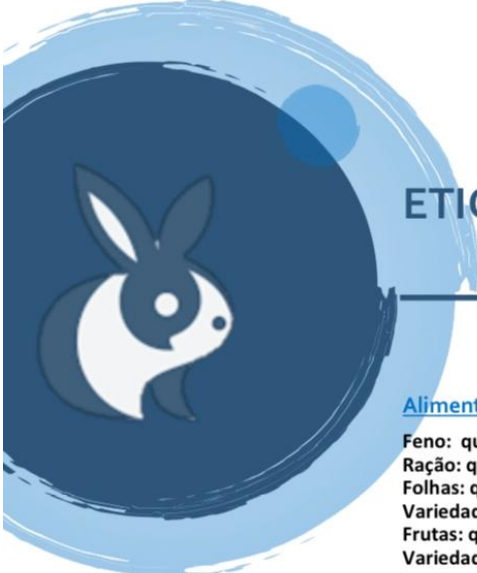
World Health Organization, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, Acessado em 21/02/2022.

ZHANG, N., LIU X., ZHUANG L., Liu, X., ZHAO, H., SHAN, Y., LIU, Z., LI, F., WANG, Y., FANG, J. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 110, 104544, 2020.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Ficha de anamnese desenvolvida para coletar dados para este estudo (frente).





ETIQUETA

Alimentação

Feno: quantidade ____ g; Frequência: _____

Ração: quantidade ____ g; Frequência: _____

Folhas: quantidade ____ g; Frequência: _____


Variedades: _____


Frutas: quantidade ____ g; Frequência: _____


Variedades: _____

Legumes: quantidade ____ g; Frequência: _____

Variedades: _____

 _____ Kg

 () castrado

 () inteiro

Manejo ambiental

() gaiola () cercado () solto Se em gaiola: quantas horas fica na gaiola: ____ h

Se em gaiola: tipo de substrato: () pellet madeira () maravalha () outro: _____

Piso: () piso liso () terra () cimentado outro: _____

Contactantes: () cães ____ () gatos ____ () coelhos ____ outros: _____

Exercícios: () correr () pular () Frequência: _____

Exame físico

Mucosas: () Pálidas; () róseas; () hipercoradas;

Hidratação: () ideal; () <5%; () <10%;

Incisivos: () presentes/desgaste ídeia; () presentes/desgaste alterado; () ausência, descrever: _____

Abscessos: () não () sim, onde: _____

Feridas: () não () sim, onde: _____

Inspeção genital: () sem alterações () alterações: _____

Presença de ectoparasitas: () Não; () Sim, identificação: _____

PAS: _____ mm Hg; FC: ____ bpm; FR: ____ mrm;

Descarga cecal/mín: ____;

ACP: _____

Apêndice 2 – Ficha de anamnese desenvolvida para coletar dados para este estudo (verso)



Escore de pododermatite

- () Unilateral, E ___/D ___; () Bilateral, E ___/D ___
 () Grau 0 (sem lesões e boa cobertura pilosa)
 () Grau 1 (área alopecica calosa de até 2,5cm)
 () Grau 2 (área alopecica calosa \geq 2,5cm)
 () Grau 3 (presença de feridas ulceradas)

Escore de Condição Corporal

- () 1 – costelas e coluna vertebral facilmente visíveis
- Flanco côncavo
 - Pelve, coluna e costelas muito proeminentes a palpação
 - Labela ausente
 - estado geral ruim
- () 2 – coluna vertebral visível e costela não visível à inspeção visual
- flanco plano
 - pelve, coluna vertebral e costelas pouco proeminentes e facilmente palpáveis
 - Labela sutilmente preenchida
 - estado geral: cintura óbvia
- () 3 – costelas não visíveis e coluna vertebral não facilmente visíveis
- flanco plano
 - pelve, coluna vertebral e costelas facilmente palpável, mas pouco preenchidas
 - Labela pouco preenchida
 - estado geral: Cintura moderada
- () 4 – costelas e coluna vertebral não visíveis
- Flanco arredondado
 - Costelas palpáveis com pressão
 - Labela preenchimento moderado
 - Estado geral: cintura minimamente visível
- () 5 – costelas e coluna vertebral não visíveis
- Flanco convexo
 - Costelas difíceis ou impossível de palpar
 - Labela proeminente
 - Estado geral: cintura não visível

Medidas morfométricas

Focinho-ponta da cauda: ___ cm; Focinho-base da cauda: ___ cm
 Coluna vertebral (base do crânio-base da cauda): ___ cm
 Circunferência torácica(caudal ao membro torácico): ___ cm
 Circunferência abdominal (crânio ao membro pélvico): ___ cm
 Circunferência crânio (ventro-dorsal): ___ cm
 Circunferência crânio (crânio-caudal): ___ cm
 Membro pélvico(olecrano ao 2º dígito): ___ cm
 Úmero: ___ cm; Rádio ulna: ___ cm; Fêmur: ___ cm;
 Tíbio-tarso: ___ cm

ANEXOS

Anexo A – Tabela de escore de condição corporal *Pet Food Manufacturers Association* (PFMA, 2015)

1	Muito magro 20% abaixo do peso corporal ideal			<ul style="list-style-type: none"> Ossos do quadril, costelas e vertebras bastante proeminentes à palpação Sarcopenia e ausência de depósito de gorduras Região de lombossacra concava
2	Magro Entre 10 e 20% abaixo do peso corporal ideal			<ul style="list-style-type: none"> Ossos do quadril, costelas e vertebras palpáveis com facilidade Sarcopenia e pequena deposição subcutânea de gordura Região lombossacra plana
< 3	Ideal			<ul style="list-style-type: none"> Ossos do quadril, costelas e vertebras palpáveis com facilidade, arredondados, costelas palpáveis abaixo de camada delicada de gordura Abdômen na linha do tórax Região lombossacra plana
4	Sobrepeso Entre 10 e 15% acima do peso corporal ideal			<ul style="list-style-type: none"> Ossos do quadril, costelas e vertebras palpáveis sob pequena pressão Depósito de gordura subcutânea moderado Região lombossacra – presença de depósito de gordura
5	Obeso Acima de 20% do peso corporal ideal			<ul style="list-style-type: none"> Vértebras e ossos da pelve difíceis de palpar, costelas não palpáveis Abdômen com depósito de gordura evidente Acúmulo de gordura sobre a região lombossacra

Fonte: Adaptado de PFMA 2015 Fonte: disponível no site <https://www.pfma.org.uk/rabbit-size-o-meter>, (consultado em 22/03/2022)