



NUTRIGENÔMICA NA MEDICINA VETERINÁRIA: BREVE ESTUDO

Lígia Rayssa Figueirêdo de Paiva Rodrigues ¹, Maria Bernardete Oliveira Trajano da Silva ², Valéria Fernanda Milani ³, Carlos Donato Barbosa Alves Júnior ⁴, Maíra da Costa Silva Rendon Hidalgo ⁵, Renata Isabel Zimmermann ⁶, Valéria Fernanda Milani ⁷, Ianca Soanne Souza Amorim ⁸, Ana Beatriz Barbosa do Nascimento ⁹, Paula Akemi Yoshida ¹⁰, Robert Alex Santos da Silva ¹¹, Silvio Pires Gomes ¹² (ORIENTADOR).

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A carga genética herdada dos progenitores, que todo indivíduo carrega desde o nascimento, pode ser influenciada ao longo de sua vida por uma variedade de fatores externos, incluindo a interação entre o ambiente e a alimentação. O propósito deste estudo é investigar o efeito dos nutrientes na modificação do genoma, conhecido como nutrigenômica, e explorar o uso dessa dieta habitual em animais não humanos, além de destacar os diversos benefícios nutricionais da nutrigenômica que podem contribuir para o tratamento de enfermidades que afetam os animais domésticos, bem como para sua prevenção.

Palavras-chave: alimentos, genes, modulação, patologias.



NUTRIGENOMICS IN VETERINARY MEDICINE: A BRIEF STUDY.

ABSTRACT

This article aims to carry out a review of the current medical literature on the relationship between quality of life and satisfaction in users of mucous-supported complete dentures and implant-supported complete dentures. Google Scholar, Scopus and Web of Science indexes were used as search engines for the selection of articles, using the keywords “Quality of life, Satisfaction, Mucus-supported complete denture, Implant-supported complete denture”. It is concluded that users of implant-supported complete dentures have better quality of life and satisfaction with their prostheses, when compared to users of mucous-supported complete dentures.

Keywords: foods, genes, modulation, pathologies.

Instituição afiliada –

UNIBRA - Centro Universitário Brasileiro, Recife-PE-

Universidade São Judas Tadeu - USJT polo Unimonte Santos- SP

Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto-SP

Universidade Estadual do Ceará – UECE

Universidade Federal do Acre - UFAC – AC

Universidade Anhembi Morumbi - UAM – SP

Centro Universitário Barão de Mauá

UNEB-Universidade do Estado da Bahia- BA

Faculdade Doutor Francisco Maeda- FAFRAM –SP

Universidade de Marília - UNIMAR

Centro Universitário Anhanguera de Marabá-PA

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – FMVZ-USP - São Paulo

Dados da publicação: Artigo recebido em 08 de Fevereiro e publicado em 28 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2719-2747>

Autor correspondente: Lígia Rayssa Figueirêdo de Paiva Rodrigues quelluzz69@gmail.com

-



INTRODUÇÃO

Um organismo é composto por milhares de unidades genéticas, e o desenvolvimento das características que configuram seu fenótipo surge de intrincadas interações não apenas entre os genes que compõem seu genoma, mas também devido a variáveis externas ao corpo, também denominadas de fatores ambientais. A alimentação é um dos elementos ambientais de considerável importância, pois toda a população está sujeita a ela, devido à sua necessidade fundamental de se alimentar. Ao longo do tempo, a alimentação pode modular nosso genoma, porém, simultaneamente, em nosso genoma existirão genes que influenciarão a resposta à dieta, e a predisposição a patologias metabólicas, como a obesidade, que são condicionadas pelos nutrientes que ingerimos e pela resposta de nosso organismo a estes (CATERINE *et al.*, 2019).

A nutrigenética é a disciplina cuja finalidade é compreender como nosso perfil genético reage aos nutrientes que consumimos, resultando em distintas respostas metabólicas. Em outras palavras, a nutrigenética se fundamenta na identificação e caracterização das diversas variantes de cada gene, e como essas variações geram respostas diversas aos nutrientes, podendo, assim, estar associadas a algum quadro patológico (ORDOVAS e MOOSER, 2004).

Nos últimos decênios, com os avanços nas esferas da genética e da nutrição, tanto a investigação sobre afecções hereditárias no âmbito do ácido desoxirribonucleico, ou DNA, quanto a análise dos efeitos dos nutrientes em nível molecular passaram por um substancial progresso. Isso resultou no surgimento de duas disciplinas distintas, porém com o mesmo propósito: elucidar a interação entre a alimentação e o genoma. Uma delas explora a relação entre as variações genéticas em nosso DNA e nossa resposta alimentar, denominada Nutrigenética (por exemplo, diferentes indivíduos manifestam respostas diversas à mesma dieta, devido a variações genéticas em marcadores como colesterol ou pressão arterial). A outra disciplina investiga a evolução dos padrões alimentares na população humana e como os nutrientes influenciam a expressão dos genes, conhecida como Nutrigenômica (por exemplo, o consumo de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) afeta a síntese de ácidos graxos, reduzindo a expressão do gene responsável por esse processo metabólico) (SIMOPOULOS e ORDOVAS, 2004).

Compreender e decifrar o genoma é de extrema importância para o tratamento, controle e prevenção de enfermidades, inclusive o envelhecimento. É evidente que não apenas os seres humanos se beneficiaram desse processo de sequenciamento genético, embora com certo atraso, a medicina veterinária também está progredindo consideravelmente nesse campo. A primeira cadela a ter seu genoma sequenciado foi uma boxer chamada Tasha. As sequências de referência têm se mostrado valiosas e têm contribuído para o êxito de inúmeros estudos de associação genômica ampla, avançando como uma ferramenta para investigações sobre predisposição a doenças, mecanismos moleculares, evolução e comportamento na medicina veterinária (DOODS e DUNETZ, 2015).

Tutores compartilham com seus cães, um vínculo ainda mais próximo do que imaginávamos de estrutura e evolução entre genes comuns (CONG, *et al.*, 2013).

A evolução dos seres vivos é resultado de uma interação intrincada entre o genoma e a exposição ao ambiente, resultando em características adaptativas. Mudanças na sequência do DNA formam a base da evolução humana, originando novos genes adaptativos que modificam a resposta do organismo aos desafios ambientais. Provavelmente, as variações no genoma humano que influenciam o metabolismo e a utilização dos nutrientes surgem desse processo de adaptação (REI e GARZA, 2007).

Populações que habitaram ambientes semelhantes tendem a apresentar genótipos similares. A nutrição exerce influência ao longo de toda a vida do ser humano, exercendo uma pressão seletiva na preservação dos genomas que são compatíveis com o ambiente alimentar em que estão inseridos. Portanto, genótipos que proporcionam uma variação extrema na necessidade de certos nutrientes tendem a ser menos prevalentes na população, enquanto alelos que geram diferenças menores nos requisitos nutricionais tendem a ser mais frequentes, contribuindo para o surgimento de doenças em determinados contextos ambientais (BEYNEN, 2014).

Proprietários estabelecem com seus canídeos uma ligação ainda mais estreita do que se supunha, demonstrando uma conexão de estrutura e evolução entre genes compartilhados (CONG *et al.*, 2013).

O Projeto de Genoma Canino do NHGRI é liderado pelo Laboratório de Elaine Ostrander; dentro do NHGRI, o enfoque da investigação reside na genética da saúde e da estrutura corporal do cão doméstico. Em relação aos canídeos, o Projeto do Genoma



Canino demonstrou interesse particular na variação entre as raças de cães individuais, permitindo-nos concentrar-nos nas localizações genéticas associadas ao câncer canino e às características morfológicas. A pesquisa não apenas nos proporciona um entendimento sobre as interações genéticas subjacentes à formação das raças de cães modernas que vemos hoje, e como podemos promover a felicidade e a saúde de nossos amigos de quatro patas, mas também lança luz sobre a saúde e as doenças de seus guardiões (ZHENGYAN *et al.*, 2013).

Cães têm a capacidade de consumir e utilizar energia de produtos de origem animal (carne, carne de órgãos, ovos e produtos lácteos) e de uma variedade de alimentos comestíveis de origem vegetal (frutas, vegetais, legumes, grãos, nozes e sementes). O Conselho Nacional de Investigação (NRC) da Academia Nacional de Ciências dos EUA fornece um resumo das provas e da base das recomendações de nutrientes essenciais para cães; estas são largamente incorporadas nas diretrizes regulamentares da Associação dos Funcionários Americanos de Controle de Alimentos para Animais (AAFCO), que estabelece perfis nutricionais para diferentes fases da vida, incluindo cães adultos com dietas para manutenção, crescimento e/ou reprodução (AAFCO, 2019; NRC, 2006). Todos os alimentos comerciais para cães vendidos no comércio interestadual nos Estados Unidos são normalmente obrigados a cumprir os padrões estabelecidos pela AAFCO.

No entanto, ao contrário das diretrizes dietéticas para humanos, como as Diretrizes Dietéticas para Americanos (*Department of Health & Human Services e Department of Agriculture* (USDA, 2015), não foram estabelecidas diretrizes oficiais para recomendar de que fontes dietéticas os cães devem obter os nutrientes necessários.

Proprietários de cães deparam-se com um leque de opções alimentares e uma vez que cães apresentam uma grande flexibilidade alimentar (BRADSHAW, 2006).

Por um lado, as dietas à base de vegetais estão aumentando quanto a popularidade, especialmente entre os donos de cães veganos (Dodd *et al.*, 2019), e especialmente para cães com condições de saúde específicas, como alergias alimentares. Já outras pesquisas apontam tendências recentes de dietas limitam ou excluem ingredientes à base de vegetais, sugerindo que alguns donos preferem dietas proteicas a base de carne, vísceras e ossos como ingredientes principais (BELOSHAPKA *et al.*, 2013).

Exemplos de tais dietas populares incluem a dieta sem grãos (MANSILLA *et al.*, 2019), a dieta básica (BROWN, 2009), a dieta de ossos e alimentos crus (BORGES, 2002), também conhecida como dieta de alimentos crus biologicamente apropriada (BILLINGHURST, 1993), com base na percepção de que os alimentos à base de vegetais são "enchimentos" ou inclusões indigestas com composição nutricional inferior (FREEMAN e MICHEL, 2001).

Entretanto, estas dietas fortemente baseadas em carne levantaram preocupações de saúde na comunidade veterinária porque algumas destas dietas, incluindo as que são preparadas em casa e algumas formulações comerciais (FREEMAN e MICHEL, 2001), eram nutricionalmente incompletas. Muitas destas dietas não satisfaziam as necessidades mínimas de cálcio, zinco, cobre, potássio, magnésio, manganês e vitaminas A e D (DILLITZER *et al.*, 2011; FREEMAN e MICHEL, 2001).

Conforme o estudo de Liu (2009), nos últimos vinte anos, tem-se observado uma proliferação de empreendimentos de decodificação do genoma. Assim, todas as espécies que, de alguma forma, despertam interesse para os seres humanos, incluindo aquelas relacionadas aos reinos bovino, aviário, suíno, ovino, canino, entre outros, estão sendo exploradas. Investigadores de outras entidades internacionais constataram que humanos e canídeos domésticos, juntamente com outras espécies, compartilham uma vasta evolução genômica paralela, especialmente em genes correlacionados à digestão e metabolismo, processos neurofisiológicos e afecções como neoplasias. Segundo esses pesquisadores, esses genes presumivelmente evoluíram de forma paralela em decorrência do convívio próximo e compartilhado entre humanos e cães, assim como outras espécies, ao longo de milênios, incluindo fatores alimentares (LIU, 2009).

Entre as afecções de saúde prevalentes observadas em cães e gatos, bem como em humanos, podemos mencionar: distúrbios gastrointestinais, excesso de peso, disfunções endócrinas, cardíacas, dermatoses, distúrbios respiratórios, condições artríticas, doenças autoimunes, incluindo neoplasias. Embora essas enfermidades possam parecer totalmente distintas, compartilham como elemento comum em sua etiologia a inflamação. Neste artigo, abordaremos como a inflamação crônica desencadeia uma variedade de doenças e, em seu nível mais fundamental, afeta a célula (DOODS e DUNETZ, 2015).



Todas essas enfermidades e processos inflamatórios têm sua origem no estilo de vida dos tutores e, no caso específico dos cães, em dietas inadequadamente formuladas, alimentos processados, juntamente com o estresse cotidiano e a falta de atividade física.

Entretanto, com a decifração dos genomas, dispomos de informações científicas para auxiliar o seu cão a desfrutar de uma vida longa, saudável e livre de doenças crônicas. Componentes nutricionais estabelecem comunicação com nossos corpos e os dos animais em um nível celular; denominamos isso de Nutrigenômica (DOODS e DUNETZ, 2015).

O propósito deste estudo é examinar a influência dos nutrientes na regulação do genoma, conhecida como nutrigenômica, por meio da análise da nutrigenética e sua aplicação na alimentação rotineira de animais; além de abordar os benefícios nutricionais de uma dieta variada que pode contribuir para prevenir e tratar algumas enfermidades que possam afetar animais domésticos.

METODOLOGIA

Neste estudo, foi adotado um método de obtenção de dados por meio de pesquisa bibliográfica, caracterizada como revisão da literatura referente às principais teorias que orientam a pesquisa científica. Tal revisão é conhecida como levantamento bibliográfico ou revisão bibliográfica, e pode ser conduzida em obras impressas, revistas especializadas, artigos de periódicos, portais da internet e outras fontes. Conforme explicado por Boccato (2006, p. 266), a pesquisa bibliográfica:

(...) almeja-se a resolução de questões (hipóteses) por meio de embasamentos teóricos divulgados, bem como a análise e debate de múltiplas contribuições científicas. Esse tipo de investigação irá enriquecer o entendimento sobre o tema em estudo, delineando de que maneira e com que enfoque e/ou perspectiva os tópicos abordados na literatura científica são tratados. Portanto, é fundamental que os pesquisadores organizem de maneira sistemática o processo de pesquisa, desde a delimitação do assunto, passando pela elaboração lógica da enfermidade aftosa, até a identificação da forma de transmissão (Boccato, 2006, p. 266).

As referências utilizadas no texto serão provenientes das plataformas de pesquisa de alto impacto, portanto, os artigos foram pesquisados principalmente na base de dados SciELO, Lilacs, BVS, e no portal de periódicos da CAPES publicados entre os anos de 2004 e 2023, abrangendo o tema deste estudo utilizando os Descritores: “*Epigenética*”, “*Gene*”, “*Modulação*” e “*Nutrigenômica*.”

A pesquisa se caracterizou como um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa de literatura, nos idiomas português, inglês e espanhol na qual após os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 124 artigos, e após de traduzidos e confeccionados resumos, foram eleitas 58 fontes sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

GENES E DNA

Antes de mergulharmos na nutrigenômica propriamente dita, é crucial revisitar os conceitos de gene e DNA, uma vez que serão amplamente discutidos.

Tanto os seres humanos quanto os animais possuem genomas. Os genomas contêm todos os genes de nosso organismo. Cada genoma é composto por dois conjuntos de genes, um herdado da mãe e outro do pai. Os genes, por sua vez, são compostos por cadeias de DNA, as quais carregam o código genético responsável pela síntese de todas as proteínas do corpo. Esse processo de síntese de proteínas é denominado expressão gênica, e é ele que determina o tamanho, tipo, crescimento e função das células. Durante a expressão gênica, alguns genes podem ser ativados ou desativados (DOODS e DUNETZ, 2015).

Dentre todos os macronutrientes contidos na alimentação, os carboidratos

representam a principal fonte de energia, conforme indicado pela Associação Portuguesa de Nutrição, que recomenda uma ingestão de carboidratos correspondente a 50% das calorias totais. Essa orientação está em consonância com as diretrizes da Roda da Alimentação mediterrânica, que é o guia alimentar adotado em Portugal (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO, 2018; PROGRAMA NACIONAL PARA A PROMOÇÃO SAUDÁVEL DA DIREÇÃO- GERAL DA SAÚDE, 2016).

Os carboidratos, por serem a principal fonte de produção de energia e estarem envolvidos em diversos processos anabólicos, desempenham um papel crucial no metabolismo dos organismos vivos (RANKOVIC *et al.*, 2020).

Existem vários processos biológicos que podem influenciar nossa resposta aos carboidratos ingeridos, desde sua hidrólise no estômago até sua absorção no intestino, e até mesmo a forma como o corpo os utiliza como fonte de energia. Os carboidratos começam a ser degradados na boca e depois no estômago, onde são decompostos em monossacarídeos para posterior absorção no intestino. Após a absorção, vários processos metabólicos influenciam a concentração e a transformação dos carboidratos no organismo, incluindo a glicólise, glicogênese, glicogenólise e gliconeogênese. Todos esses processos são regulados por genes específicos, e a expressão desses genes é de suma importância na forma como os carboidratos impactam nosso equilíbrio energético e nosso bem-estar (IBÁÑEZ e MOLINA, 2020).

As discrepâncias individuais na resposta aos carboidratos estão diretamente ligadas ao nosso genoma, com alguns polimorfismos afetando tanto a ingestão quanto o metabolismo dos carboidratos. Variações genéticas que impactam o consumo de carboidratos podem influenciar o apetite, aumentar a ingestão de alimentos, a percepção de sabores e a suscetibilidade ao desenvolvimento de obesidade (BAUER,2016).

Um dos genes que influenciam a ingestão de carboidratos é o gene que codifica o peptídeo homólogo à proteína Agouti (AGRP). O AGRP é um peptídeo com uma ação altamente orexigênica, liberado em situações de jejum prolongado, e quando expresso em grande quantidade ou administrado sistemicamente, aumenta a ingestão de alimentos.

De fato, um estudo conduzido por Katsuki *et al.* (1998), mostrou que os níveis sanguíneos de AGRP são mais elevados em indivíduos obesos em comparação com

indivíduos magros. Além disso, indivíduos com baixa produção de AGRP apresentam uma taxa metabólica mais alta e uma maior resistência ao acúmulo de gordura e ao desenvolvimento de diabetes. O AGRP é produzido em certos neurônios no hipotálamo e também na glândula adrenal, controlando o equilíbrio energético corporal. No entanto, o mecanismo exato pelo qual o AGRP atua ainda não é totalmente compreendido. Devido ao seu papel na regulação do metabolismo energético, o gene que codifica o AGRP é considerado um dos potenciais genes associados à obesidade em humanos. Um SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) do gene que codifica o AGRP, que foi identificado em indivíduos heterozigóticos, que apresentavam maior consumo de carboidratos em sua dieta em comparação com indivíduos homozigotos para um menor consumo de gorduras (MOORTHY *et al.*, 2021).

O Glicogênio é um polissacarídeo que atua como principal reserva energética do organismo, resultando do processo de glicogênese, estimulado pela insulina, que promove o armazenamento da glicose no fígado e nos músculos. Durante a glicogênese, a glicose é convertida em glucose-1-fosfato (G1P) pela enzima fosfoglucomutase (FGM) e, em seguida, transformada na forma ativa da glicose, UDP-Glicose (UDPG), pela UDPG-pirofosforilase. A glicose na forma ativa (UDPG) é então adicionada à cadeia de glicogênio pela enzima glicogênio-sintase (GS), formando ligações α -1,4 glicosídicas e gerando uma cadeia linear de glicogênio (α -1,4 glicogênio) (GIANELLA *et al.*, 2010).

Quando essa cadeia atinge cerca de 10 a 12 moléculas de glicose, a enzima transglicosilase (TG) inicia a formação de ramificações na cadeia original, por meio de ligações α -1,6 glicosídicas, resultando na molécula de glicogênio. A falta ou alteração da enzima TG impede a formação das ramificações de glicose, levando a GS a continuar adicionando moléculas de glicose à cadeia principal, formando uma molécula tóxica para o organismo. Isso ocorre devido a uma mutação no gene GBE1, que codifica a TG e é responsável por um tipo raro de doença do armazenamento de glicogênio (DAG), conhecida como DAG tipo IV ou doença de Andersen. Crianças afetadas por essa doença geralmente parecem saudáveis nos primeiros meses de vida, porém, ao longo do tempo, começam a desenvolver hepatomegalia e, às vezes, hipotonia, devido ao atraso no desenvolvimento psicomotor. A doença rapidamente progride para fibrose hepática e ascite, frequentemente levando à morte. Além da DAG tipo IV, a deficiência da enzima GS pode resultar em outro distúrbio do armazenamento de glicogênio, conhecido como



DAG tipo 0. Isso pode ser causado por mutações no gene GYS1 ou GYS2, dependendo se a enzima afetada está presente no músculo ou no fígado, respectivamente (CARCIOFI *et al.*, 2008).

As hipersensibilidades alimentares representam reações adversas autoimunes a determinados alimentos, frequentemente caracterizadas por respostas mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e reações não mediadas por IgE. Os sintomas mais prevalentes das hipersensibilidades alimentares incluem manifestações cutâneas, distúrbios gastrointestinais, comprometimento respiratório e perturbações cardiovasculares. A origem das hipersensibilidades alimentares é multifatorial, podendo decorrer de uma variedade de influências, como o estilo de vida contemporâneo, fatores ambientais e predisposição genética individual. Exemplificando, alergias alimentares comuns abrangem reações adversas às proteínas do leite ou a doença celíaca (BERIN e MAYER, 2013).

Por outro lado, as intolerâncias alimentares caracterizam-se por reações não imunológicas aos alimentos, decorrentes de processos metabólicos, tóxicos ou farmacológicos. Os sinais e sintomas clínicos frequentes compreendem cefaleias, erupções cutâneas, sintomas respiratórios (como rinite, tosse e espirros), síndrome do intestino irritável ou outras perturbações intestinais. Similarmente às alergias, as intolerâncias alimentares resultam da interação entre fatores ambientais e predisposição genética. Exemplos de intolerâncias alimentares incluem deficiências enzimáticas na digestão de dissacarídeos (como lactose e frutose), sensibilidade ao glúten não celíaca, reações a produtos químicos e aditivos alimentares (DE CATERINA *et al.*, 2019).

A enteropatia sensível ao glúten é uma condição autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos com predisposição genética. O glúten refere-se às proteínas solúveis em álcool encontradas em diversos cereais, como trigo, centeio e cevada. Em sujeitos suscetíveis, o consumo de glúten desencadeia a inflamação da mucosa intestinal, podendo resultar na atrofia das vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas e infiltração linfocitária, culminando em má absorção de nutrientes. Os sintomas mais frequentes englobam cólicas abdominais, distensão, diarreia, flatulência, deficiências nutricionais, náuseas e vômitos.

Apesar de cães e gatos possuírem fisiologias e metabolismo distintos quanto ao

uso de carboidratos na dieta, ambos são considerados, anatomicamente, carnívoros. Seus antecessores eram primordialmente predadores, cuja alimentação não ultrapassava 5% de sua energia proveniente de carboidratos (TARAR *et al.*, 2021).

Os cães, em suas origens, eram carnívoros estritos. Em estado selvagem, sua alimentação consistia majoritariamente em alimentos de origem animal, com ênfase em proteínas e lipídios. A ingestão de fibras provinha da ingestão de conteúdo intestinal de presas ou da eventual ingestão de vegetais crus (MURGAS *et al.*, 2004).

Já os felinos, mesmo os domesticados, são carnívoros estritos por natureza, tanto fisiológica quanto metabolicamente. Seu metabolismo está altamente adaptado para utilizar nutrientes de origem vegetal, com adaptações bioquímicas próprias.

Portanto, são animais essencialmente carnívoros, com dentes caninos bem desenvolvidos, ausência de amilase salivar, estômago altamente ácido para digestão proteica e intestinos delgado e grosso curtos, destacando baixa capacidade de fermentação e uso de carboidratos (FARIA, 2007).

Segundo Billinghamurst (2008), dietas ricas em carboidratos podem ocasionar problemas como obesidade, hiperinsulinemia, resistência à insulina, inflamação e hiperglicemia. Portanto, a principal justificativa nutricional das dietas isentas de grãos é que são biologicamente apropriadas para as espécies, por diversos fatores abordados a seguir. A diminuição do uso de ingredientes vegetais como principais componentes pode também aumentar a eficiência geral da dieta.

Case *et al.* (2000) observam que fontes de proteína animal possuem maior digestibilidade em comparação às de origem vegetal, como o glúten de milho.

Conforme mencionado anteriormente, a nutrigenômica é o campo de estudo que analisa o impacto dos nutrientes na expressão genética e como as variações genéticas afetam a resposta a esses nutrientes (CHIRITA e NICULESCO, 2020), visando aplicar esse conhecimento na prevenção de enfermidades. Essa abordagem é viável graças ao emprego de tecnologias e métodos avançados em nutrigenômica, aliados a ferramentas estatísticas e bioinformáticas que permitem uma interpretação precisa dos dados obtidos.

Portanto, a nutrigenômica se vale de recursos da genômica funcional, incluindo tecnologias "ômicas" como transcriptômica, proteômica e metabolômica, para compreender como os nutrientes ou compostos bioativos dos alimentos impactam as



alterações no genoma, a expressão de RNA e micro-RNA (transcriptoma), a expressão de proteínas (proteoma) e as diversas variações metabólicas resultantes (metaboloma).

Isso possibilitará a identificação de novos biomarcadores que antecipam quais nutrientes aumentam o risco de doenças em indivíduos expostos, contribuindo para o estabelecimento de recomendações nutricionais personalizadas mais eficazes na prevenção e controle de enfermidades (ROMERO-VELARD *et al.*, 2019).

INFLAMAÇÃO

Enquanto a inflamação aguda auxilia o organismo, servindo de regeneração tissular, combatendo patógenos possíveis causadores de infecção, após finalizado seu trabalho, ou seja, finalizado o ciclo inflamatório, esta desaparecerá. Já a inflamação crônica predispõe a muitas patologias pois ela permanece por longos períodos no organismo como se os fatores os quais levaram a inflamação ainda estivessem presentes no organismo, o que conseqüentemente, não os leva a completar o ciclo inflamatório. Tais estados inflamatórios podem aumentar e diminuir ao longo da vida (CRUVINEL *et al.*, 2010).

As patologias associadas aos estímulos nocivos vistos nos tópicos anteriores, podem levar anos para se desenvolver. Hoje por mais que nós e nossos animais estejamos saudáveis, os fatores inflamatórios crônicos podem estar se desenvolvendo sem que percebamos, e um belo dia a ou as patologias se manifestam e não sabemos sequer quando e onde se desenvolveu.

A maioria de nós pensa na inflamação como algo que podemos ver do lado de fora de nossos corpos, como inchaço, hematomas ou vermelhidão, porém a inflamação interna, ou chamada a nível celular é uma parte natural do mecanismo de defesa do corpo (PERRICONE, 2010).

Há relatos inclusive de mudanças de temperamento animal, devido à inflamação além de doenças como obesidade, alergias, artrites (sim artrite é uma patologia associada à inflamação crônica), doenças autoimunes, câncer, diabetes, desordens gastrointestinais, doenças cardíacas, renais e hepáticas, além de doenças dermatológicas e do trato urinário. Em humanos ocorre o mesmo, distúrbios de sono,

ansiedade, TDHA, perda cognitiva, entre outras. E todas essas patologias são resultado de inflamação a longo prazo desencadeadas por uma combinação de fatores que são fortemente influenciados por agressões ambientais ao epigenoma. Quando estes fatores se tornam demais para o corpo lidar, ele finalmente atinge um ponto de inflexão, e um estado de doença aparece (DODDS, 2014).

ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS

Depois de tudo que foi abordado, como saber quais alimentos são promotores de genes os quais resultarão em sinais saudáveis as células?

Na medicina veterinária ainda são poucos os exames genéticos disponíveis e acessíveis, principalmente no ramo de pequenos animais, mas isso não significa que os exames convencionais disponíveis não possam ajudar, pelo contrário. Exames clínicos associados a uma dieta específica já estão revolucionando a saúde e a medicina (ORDOVAS e CORELLA, 2004).

Pesquisadores veem investigando cada vez mais ingredientes nutricionais específicos que alteram as expressões gênicas de uma maneira que possam ajudar a prevenir, gerenciar e até mesmo reverter uma variedade de doenças crônicas (ELLIOT *et al.*, 2000).

É preciso lembrar que, para a promoção de genes saudáveis não basta introduzir os alimentos funcionais, mas também eliminar ou pelo menos reduzir os alimentos que não promovem uma boa expressão gênica. É preciso ainda levar em conta que tais alimentos mesmo sendo funcionais, podem afetar o genoma de forma diversa se combinados à pesticidas, antibióticos, hormônios, entre outros, sabotando o efeito funcional destes (DODDS e LAVEDURE, 2015).

O ponto importante a ser observado, é que o paciente deve ser analisado de forma individual, pois, um alimento funcional extremamente benéfico para o paciente x, pode causar inflamação no paciente y, a depender dos seus genes, causando uma reação alérgica, por exemplo. Esses ingredientes benéficos, são os chamados alimentos funcionais. Observe que se chamam ALIMENTOS, e não SUPLEMENTOS.

Mas afinal, todos os alimentos não são funcionais? Os alimentos funcionais

possuem substâncias bioativas, micronutrientes, além das propriedades nutricionais dos alimentos, ocasionando efeitos benéficos ao organismo. As substâncias bioativas possuem ações metabólicas ou fisiológicas específicas. Quando estas substâncias são retiradas do alimento, plantas, crustáceos, algas e colocadas de forma concentrada em comprimidos, pó, cápsulas, com o intuito de ofertar uma maior quantidade desta substância bioativa, são chamados pharma-food ou nutracêuticos. Os nutracêuticos são altamente purificados, podemos dar como exemplo o açafrão. O nutracêutico presente nele é a curcumina. Os nutracêuticos vão agir no organismo realizando a modulação da inflamação crônica, redução do estresse oxidativo, através de ações nutrigenômicas, interferindo nos fatores de transcrição de genes como também nas ações epigenéticas alterando a expressão dos genes (DOODS e DUNETZ, 2015).

NUTRIGENÔMICA

Nutrigenômica é hoje parte da chamada medicina integrativa, que tem como base, olhar o animal de maneira individualizada e completa. Dentro da medicina integrativa temos a nutrigenética, nutrigenômica, epigenética. Nesta revisão bibliográfica, será abordada a nutrigenômica de maneira geral, pois esta ciência se divide em transcriptômica, metabolômica e proteômica (DODDS e LAVEDURE, 2015).

O presente trabalho não tem por finalidade destrinchar cada uma destas subdivisões, e sim abordar a nutrigenômica como um todo. No entanto, o conceito de cada um será brevemente descrito a fim de facilitar a compreensão de nutrigenômica.

A nutrigenômica propriamente dita, estuda o impacto dos nutrientes na expressão do genoma e o impacto do polimorfismo do DNA sobre as necessidades nutricionais. Já a transcriptômica, analisa os fatores de transcrição frente aos compostos bioativos (nrf2, NF-KB, ampk, mtor, hf-1, sirt, entre outros). A proteômica, analisa os conjuntos das proteínas e suas alterações na presença ou ausência de compostos bioativos e por fim, a metabolômica, analisa como se dá o controle de determinado nutriente na sua rota bioquímica. Estas ciências em conjunto formam como já mencionado, a nutrigenômica. Pacientes os quais não se conseguem mais resultados utilizando-se da medicina tradicional terão excelentes resultados através da nutrigenômica já que atuaremos em genes. A nutrigenômica também descreve o uso de

ferramentas genômicas funcionais para estudar um sistema biológico, e entender como as moléculas nutricionais afetam as vias metabólicas e o controle homeostático. Este ramo da ciência revelará a forma ideal de dieta dentro de uma série de mudanças nutricionais, enquanto a nutrigenética produzirá informações criticamente importantes que ajudarão os médicos a identificar a dieta ideal para um determinado indivíduo, ou seja, nutrição personalizada (DODDS e LAVEDURE, 2015).

Para longevidade, qualidade de vida, utiliza-se a nutrigenômica tratando o terreno biológico. O Terreno biológico inadequado reflete diretamente na saúde do paciente, e para isso a nutrigenômica utiliza-se de estratégias para tratamento do processo de *inflamação*, ou seja, aquela inflamação crônica relatada nos capítulos anteriores, nos quais desencadeiam uma série de patologias.

A resposta imune inata representa um sistema de menor especificidade de defesa imunológica. As principais células envolvidas nesse processo são os neutrófilos, fagócitos mononucleares, eosinófilos, mastócitos, células natural killer e células dendríticas. A imunidade inata pode ser ativada de forma exógena, por agentes patogênicos através dos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs); e por duas formas endógenas, sendo uma delas através de um desequilíbrio provocado por um agente estressor onde as bactérias da microbiota intestinal são reconhecidas como estranhas através dos padrões moleculares associados à microbiota comensal (MAMPs), e através de moléculas endógenas produzidas ou liberadas de células danificadas, sendo denominados padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Os DAMPs são moléculas endógenas que, em condições de lesão celular, são liberadas no meio extracelular por células necróticas e matriz extracelular, e desencadeiam resposta inflamatória através da ativação do sistema imune (FLEISHNER, 2013; SRIKRISHNA e FREEZE, 2009).

Toda doença crônico-degenerativa tem seu início através de uma inflamação crônica, que tem por sua base o desequilíbrio de dois fatores: A ativação do fator nuclear kappa B (NF-KB) tem sido associada à síntese de citocinas inflamatórias e, mais recentemente, neste caso, em contraste com o NF-KB, a ligação do fator nuclear ao fator nuclear eritróide-2, relacionado ao fator 2- Kelch- like ECH proteína 1 (Nrf2-Keap1), surgiu como um importante mecanismo de defesa contra o estresse oxidativo e a inflamação, favorecendo a síntese de enzimas antioxidantes. Com o aumento do NF-KB,

e o conseqüente estresse oxidativo, seja ele moderado ou grave, há a redução do nrf2, ocasionando disfunção mitocôndrial e aumento de células senescentes ou morte celular com encurtamento telomeral. Vale lembrar o papel importantíssimo o qual as mitocôndrias desempenham: Através delas ocorre a efetiva produção do ATP, do qual dependem o correto funcionamento celular. A disfunção mitocondrial, ampliando a inflamação, e assim criando um ciclo vicioso (PEDRUZZI *et al.*, 2012; RUIZ *et al.*, 2013).

DAMPs são moléculas intracelulares que são lançadas para o meio extracelular após lesão celular asséptica causada por diversos mecanismos, sendo reconhecidas por PRRs, como o TLRs, RAGEs, IL1R1, NLRs com destaque para NOD e o AIM2. Essa ligação ativa o sistema imune inato, iniciando uma resposta inflamatória aguda, orquestrada por citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL1). Este tipo de resposta é chamado de inflamação estéril por iniciar-se após trauma, isquemia, 20 ou outro dano sem ação patogênica. No entanto, se esta reação ocorrer de forma exacerbada, ela pode se desenvolver e estar associada a múltiplas complicações (FLESHNER, 2013; IWATA *et al.*, 2013; KURAMOCHI *et al.*, 2016; NAKAHIRA *et al.*, 2015; RANI *et al.*, 2017; SHAO *et al.*, 2017; TURNER, 2016).

Sendo assim, os receptores de membrana sejam eles pamps (padrões moleculares associados a patógenos) ou damp (padrões moleculares associados a danos), são gatilhos ativadores que vão ocasionar o aumento do nf-kb. Nos receptores pamps, os patógenos são os principais ativadores, sejam bactérias, vírus ou outros microorganismos. Já os padrões moleculares associados a dano como os damp, são ativados através de células no organismo que sofreram algum tipo de dano, como morte celular, ou lesão mitocôndrial. Essa célula libera substâncias ativadoras de receptor damp que conseqüentemente libera fatores de transcrição como o nf-kb, ambos estimulando o processo inflamatório (PEDRUZZI *et al.*, 2012; RUIZ *et al.*, 2013).

A Nutrigenômica tem o papel de “cuidar da célula”, afastar os gatilhos inflamatórios e findar o processo inflamatório do paciente. Dentre os gatilhos inflamatórios já citados no tópico anterior, podemos citar ainda: Anemias, infecções, excesso de glicose plasmático, doença periodontal, disbiose, obesidade e outras.

O uso apenas de nutracêuticos se não afastar os gatilhos ativadores de receptores damp e pamps, por isso a nutrigenômica é ampla e a análise do paciente precisa ser de maneira holística. Além disso, patologias muitas vezes estão conectadas,

por exemplo: A periodontite, quase nunca levada a sério pelos tutores; A periodontite é causadora de patógenos migratórios, e conseqüente ativadores de pamps. Outro exemplo: No caso da disbiose intestinal, que foi comprovada por estudos, sua correlação com problemas dermatológicos, cognitivos, hepáticos e renais (WATSON *et al.*, 2015).

Diante do desequilíbrio celular abordado, a célula em “sofrimento” poderá seguir 3 caminhos metabólicos diferentes: Morte celular e encurtamento telomeral (acelerando o envelhecimento), células senescentes (contaminam outras células) ou câncer. Além do afastamento dos gatilhos, é necessário ainda, promover a saúde celular e para tanto, não podem faltar nutrientes essenciais ao organismo. No caso dos cães são 43 e dos felinos 44 nutrientes essenciais. Aí entra em cena os nutracêuticos já abordados em tópico anterior. Os nutraceuticos modulam a inflamação crônica, reduzem o estresse oxidativo, possuem ações nutrigenômicas, ou seja, interferindo em diversos fatores de transcrições de genes, além disso possuem ações epigenéticas, alterando a expressão dos genes (DODDS e LAVEDURE, 2015).

RESULTADOS DE PESQUISAS COM ANIMAIS

Diversos estudos feitos por SGOLON *et al.* (2016), comprovam a eficácia dos nutracêuticos e relatam a sua fácil implementação na dieta animal. Estudo datado de 2016: *Nutrigenomic activity of plant derived compounds in health and disease*, onde a proposta foi a introdução de nutracêuticos como curcumina, equinácea, mirtilo e silimarina, na dieta, de maneira controlada em 24 cães, durante 60 dias. No início e ao fim do estudo, os animais foram pesados e coletadas amostras de sangue, e os seguintes resultados puderam ser observados: Mirtilo controlou significativamente o TNF, CXCL8, NFKB1 e PTGS2 e diminuiu a ceruloplasmina plasmática. A atividade da equinácea, foi evidenciada pela diminuição significativa da expressão de TNF e NFKB1 e dos níveis de ceruloplasmina, e aumento do zinco plasmático. A administração de CL causou uma diminuição significativa da CuCp e aumento do Zn e uma regulação descendente do TNF, CXCL8, NFKB1 e PTGS2, corroborando a ação anti-inflamatória dos curcuminóides.

Já com a cúrcuma, ocorreu uma diminuição significativa da ceruloplasmina, aumento do Zinco e uma regulação descendente do TNF, CXCL8, NFKB1 e PTGS2, corroborando a ação anti-inflamatória dos curcuminóides. Após 60 dias de tratamento

com Silimarina, a atividade plasmática de ALT/GPT foi reduzida e a paraoxonase foi aumentada, apoiando a atividade antioxidante da silimarina, também confirmada pela regulação significativa da SOD2, concluindo assim, que a administração de nutracêuticos nos animais modula a resposta imune afim de melhorar a condição de saúde destes (SGORLON *et al.*, 2016).

Outro estudo aborda os efeitos da luteolina em cães com osteosarcoma, foi estudado os efeitos da luteolina nas linhagens celulares de osteosarcomas D17 e DSN. Os resultados demonstraram que a luteolina inibiu a proliferação celular do osteossarcoma canino e induziu a apoptose, alterando a proporção do ciclo celular, produzindo espécies reativas de oxigênio, aumentando a perda do potencial de membrana mitocondrial e reduzindo a concentração citosólica de Ca²⁺. Além disso, a luteolina ativou a ERK1/2 e a sinalização inativada de fosfoinositida 3-quinase/AKT em células do osteossarcoma canino. Além disso, a luteolina mostrou efeitos sinérgicos com a cisplatina para reduzir a proliferação celular. Em resumo, a luteolina induziu a morte celular iniciando a disfunção mitocondrial e regulando a transdução do sinal intracelular em células do osteossarcoma canino (SOOMIN *et al.*, 2018).

Em recentes estudos por pesquisadores, onde em 2019, a Curcumina quimicamente modificada 2.24, sendo uma nova terapia sistêmica para periodontite natural em cães, versa sobre a eficácia de uma nova curcumina quimicamente modificada chamada CMC2.24 (DENG *et al.*, 2020).

Em cães com periodontite natural, foram observadas melhorias estatisticamente significativas em todos os parâmetros clínicos mensurados no estudo. Resultados indicaram que a CMC 2.24, reduz significativamente a fase ativa destrutiva do tecido do processo inflamatório durante a periodontite natural. A potencial eficácia clínica da CMC2.24 foi demonstrada por melhorias em:

- (a) medidas clínicas periodontais;
- (b) citocinas pró-inflamatórias e as metaloproteinases de matriz colagenolíticas;
- (c) os fatores de transcrição envolvidos na cascata de sinal inflamatório, como TLR-2 e p38 MAPK.

Deve-se salientar, que o CMC2.24 foi considerado seguro e eficaz. Não houve evidência de toxicidade nem de acontecimentos adversos nos cães tratados com



CMC2.24 (ou noutros animais, ou em cultura celular). Esses resultados, juntamente com estudos anteriores, apoiam o potencial da CMC2.24 como um novo adjuvante para o manejo ideal da doença periodontal (DENG *et al.*, 2019).

Como observado, a nutrigenômica atua de maneira holística, podendo ser utilizada nos mais diversos segmentos médicos seja ortopedia, clínica, oncologia, e as demais áreas. Muitos outros estudos foram realizados os quais não foram descritos na presente revisão por serem muitos, porém vale ressaltar que em todos foram demonstrados excelentes resultados e nas mais diversas áreas médicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos são os estudos realizados em cães e gatos, assim como outras espécies, comprovando seus impactos nutricionais da nutrigenômica nos tratamentos das mais diversas patologias.

Segundo Elliott, *et al.* (2000), em estudos com gatos portadores de insuficiência renal crônica (DRC), acompanhados por médicos veterinários e alimentados com dieta nutrigenômica. Os gatos com DRC, urolitíase, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo renal secundário obtiveram remissão obtiveram controle de hiperfosfatemia, e redução da inflamação além do aumento da taxa de sobrevivência nestes gatos com excelentes resultados através do manejo nutricional na clínica veterinária. A nutrigenômica vai muito além de cães e gatos; estudos em equinos tiveram por objetivo, identificar nutrientes responsáveis por afetar a expressão gênica relacionada a desempenho nos esportes, reprodução além da saúde. O conhecimento de tais nutrientes abre o caminho para a comercialização de novas gerações de nutracêuticos projetados para otimizar diferentes funções e maximizar a expressão do potencial genético em toda a carreira desportiva do cavalo (SCHIBLER, 2013).

Ademais, estudos em animais de produção, após a utilização da nutrigenômica, comprovaram o aumento no crescimento e principalmente da qualidade da carne bovina, demonstrando que a expressão dos genes, é um fator metabólico que afeta o marmoreio e o perfil dos ácidos graxos na carne e, os nutrientes da dieta têm efeito direto na forma como estes genes são expressos, excelente resultado e lucratividade aos



produtores e qualidade aos consumidores finais (HAQ *et al.*, 2022).

A nutrigenômica permitiu a aquisição de conhecimento em uma escala e velocidade que revolucionam as abordagens médico científicas clássicas. Este conhecimento e avanços tecnológicos, oferecem múltiplas perspectivas tanto para o melhoramento genético dos animais como para a gestão populacional, zootécnica ou medicina veterinária. É uma área em crescente, na qual ainda exige muito estudo e descoberta.

Deve-se ter em mente que apenas uma pequena parte da variabilidade de características complexas é devida à engenharia genética. Importante salientar, que a nutrigenômica, não substitui a medição de desempenho, medicações alopáticas ou as competências zootécnicas do criador, do médico veterinário, devendo para isso ser realizado exame específico e utilizar-se de planejamento dietético e implementação de nutracêuticos acompanhado pelo médico veterinário capacitado cientificamente para tal, trabalhando em conjunto com tutor (SCHIBLER, 2012).

Em relação ao setor de produção de animais, a produção saudável e de qualidade afetará diretamente na modulação humana também. Além de altos lucros e tempo de produção reduzidos.

Pelo importante fato de que os animais estarem diretamente conectados ao homem, os mesmos devem estar sempre saudáveis. Os animais também auxiliam na prevenção de doenças através de estudos prévios. Por fim, além de fatores como qualidade de vida e longevidade, se faz mister a aplicação de tratamentos e cuidados alternativos e inovadores como a nutrigenômica, para esses animais uma vez que são considerados atualmente por muitos tutores membros da família.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS IN DISEASES. **Antioxid. Redox Signal.** (On Line). v.23, pp.1329-1350, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067258>. Acesso em: 22 de out. 2022.

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO- *Nutrition Fact Sheet* , **Hidratos de**



Carbono e Saúde, n.1, v. 3, p. 1-6, 2018. Disponível em: [https://www.apn.org.pt/documentos/nutrition fact sheet/Nutrition Fact sheet 2 .pdf](https://www.apn.org.pt/documentos/nutrition%20fact%20sheet/Nutrition%20Fact%20sheet%202.pdf). Acesso em: 12 de maio de 2023.

BAUER, J.E. *The essential nature of dietary omega-3 fatty acids in dogs*. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 11, v. 249, p. 1267–1272, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875089/>. Acesso em: 13 de julho. 2017.

BELOSHAPKA, A.N.; DOWD, S.E.; SUCHODOLSKI, J.S.; STEINER, J.M.; DUCLOS, L.; SWANSON, K.S. Comunidades microbianas fecais de cães adultos saudáveis alimentados com dietas à base de carne crua com ou sem inulina ou extratos de parede celular de levedura, conforme avaliado por 454 pirosequenciamento. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 84, 3 ed., p.532-541, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsec/article/84/3/532/579061>. Acesso em: 28 de agosto. 2023.

BERIN, M.C., e MAYER, LLOYD, M. “Can we produce true tolerance in patients with food allergy?” **J. AllergyClin. Immunol.**, n.1, v. 131, pp. 14–22, 2013. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/s0091-6749\(12\)01837-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(12)01837-4/fulltext). Acesso em: 28 de outubro. 2020.

BILLINGHURST, I.G. *Poiting the bone at câncer*. **Warrigal Publishing**, Australia. 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Flavia-Saad/publication/270283759_NOVAS_ALTERNATIVAS_ALIMENTARES_PARA_CAES_E_GATOS-ALIMENTOS_LIVRES_DE_GRAOS_GRAIN_FREE/links/54a6bf950cf257a6360a9309/NOVAS-ALTERNATIVAS-ALIMENTARES-PARA-CAES-E-GATOS-ALIMENTOS-LIVRES-DE-GRAOS-GRAIN-FREE.pdf. Acesso em: 20 de maio. 2018.

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da Pesquisa Bibliográfica na Área Odontológica e o Artigo Científico como Forma de Comunicação. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**. São Paulo, v. 18, n. 3, p. 266, 2006.

BORGES, F.M.O. Utilização do sorgo em alimentos para animais de estimação. In: SIMPÓSIO SOBRE INGREDIENTES NA ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2., 2002, Uberlândia. **Anais..** Campinas: CBNA, 2002. p.39-48. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cagro/a/gGSrsT9QpcJyKvNYF9jQMjG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 19 de julho.2023.

CASE, L.P.; CAREY, D.P.; HIRAKAWA, D.A. et al. Canine and feline nutrition. A resource for companion animal professionals. 2ed. St. Loius: **Mosby**, 2000. 592p. Disponível em: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1747775>. Acesso em: 12 de abril. 2022.



CATERINA, J.; MARTINEZ, J.; KOHLMEIER, M. (2019). *Principles of nutrigenetics and nutrigenomics: Fundamentals for individualized nutrition*, Elsevier. 586.p.

CARCIOFI, A.C.; TAKAKURA, F.S.; DE OLIVEIRA, L.D.; TESHIMA, E.; JEREMIAS, J.T.; BRUNETTO, M.A., e PRADA. Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, n.3, v. 92, p.326–336, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477314/>. Acesso em: 19 de maio. 2021.

CHIRITA-ERMANDI, A., e NICULESCU, M. D *Methods for Global Nutrigenomics and Precision Nutrition*, Princ. Nutr. Nutr. **Fundam. Individ. Nutr.**, p. 49–58, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338307204_Methods_for_Global_Nutrigenomics_and_Precision_Nutrition. Acesso em: 14 de maio. 2022.

DAVIES, M. Veterinary clinical nutrition: success stories: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 75, n. 3, p. 392-397, 2016. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/veterinary-clinical-nutrition-success-stories-an-overview/9149AE74B5596E3A3659126_DB82C22 . Acesso em: 28 de nov. 2022.

DE CATERINE.; MARTINÉZ, J.A.; KOHLMEIER, M. (2020). Epigenetics in Food Allergies: The Missing Piece of the Puzzle, *Nutr. Fundam. Individ. Nutr.*, p. 403–409, 2020. 586p. Disponível em: <https://biochem-food-nutrition.agri.huji.ac.il/publications/epigenetics-food-allergies-missing-piece-puzzle>. Acesso em: 05 de abril. 2021.

DENG, J.; GOLUB, L.M.; LEE, H.M.; LIN, M.C.; BHATT, H.D.; HONG, H.L.; JOHNSON, F.; SCADUTO, J.; ZIMMERMAN, T.; GU, Y. Chemically-Modified Curcumin 2.24: A Novel Systemic Therapy for Natural Periodontitis in Dogs. *J Exp Pharmacol*. v.10, pp.47-60, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020920/>. Acesso em: 1 de dezembro. 2022.

DILLITZER, N.; BECKER, N.; KIENZLE, E. Intake of minerals, trace elements and vitamins in bone and raw foods rations in adults dogs. n.1, v.106 (Supl. S1), p. 6-53, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/221699613_Intake_of_minerals_trace_elements_and_vitamins_in_bone_and_raw_food_rations_in_adult_dogs. Acesso em: 17 de março. 2023.

DODDS, W.J.; LAVEDURE, D. **Canine Nutrigenomics: The New Science of Feeding Your Dog for Optimum Health**. Ed. Dogwise Ebooks 1ª ed. pp.11-277, 2015. Disponível em: <https://www.amazon.com.br/Canine-Nutrigenomics-Science-Feeding-Optimum-ebook/dp/B0127W6W3M>. Acesso em: 18 de set. 2022.



ELLIOT, J.; RAWLINGS, J.M.; MARKWEEL, P.J., e BARBER, P.J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. **Journal of Small Animal Practice**. v.41, pp. 242-235, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10879400/>. Acesso em: 28 de nov. 2022.

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO da UNIVERSIDADE DO PORTO - PROGRAMA NACIONAL para a Promoção da Alimentação Saudável da Direção-Geral da Saúde, "Roda Da Alimentação Mediterrânica - Cultura, Tradição e Equilíbrio, **ProgramaNacional para a Promoção da Alimentação Saudável**. p. 1, (2016). Disponível em: [https://www.apn.org.pt/documentos/nutrition fact sheet/Nutrition Fact sheet 2 .pdf](https://www.apn.org.pt/documentos/nutrition%20fact%20sheet/Nutrition%20Fact%20sheet%20.pdf). Acesso em: 15 de junho. 2023.

FARIA P. F. Diabetes mellitus em cães. **Acta Veterinaria Brasílica**, v. 1, n.1, p.8-22, 2007. Disponível em: <https://typeset.io/pdf/diabetes-mellitus-em-caes-43grt5fbha.pdf>. Acesso em: 22 de março. 2020.

FLEISHNER, M. Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. **Brain. Behav. Immun.** (On Line). v.27, pp.1–7, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964544>. Acesso em 23 de out. 2022.

FREEMAN, L.; MICHEL, K.E. Evaluation of raw food diets for dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.218, p.705-709, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280399/>. Acesso em: 17 de maio. 2023.

GIONBELLE, M.P.; RODRIGUES, L.M.; TEIXEIRA, P.D. Review: Nutrigenomics of marbling and fatty acid profile in ruminant meat. **Animal**. v.12, pp.282-294, 2018.

HAQ, Z. U.; SALLEM, A.; KHAN, A. A.; DAR, M. A.; GANAIE, A. M.; BEIGH, Y. A.; HAMADANI, H.; AHMAD, S. M. Nutrigenomics in livestock sector and its human-animal interface: a review. **Vet Anim Sci**. v.17, p.xxx, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856004/>. Acesso em: 24 de nov. 2022.

IBÁÑEZ, C.; MOLINA, A.R. *Carbohydrates and Nutrigenics*, **Fundam. Individ. Nutr.**, p.203-209, 2020.

IWATA, M.; OTA, K.T.; DUMAN, R.S. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. **Brain. Behav. Immun.** (On Line). v.31, pp.105-114, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261775>. Acesso em: 17 de nov. 2022.

KATSUKI, A. et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulindependent diabetes mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 3, p. 859–862, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506740/>. Acesso em: 10 de agosto. 2022.



KURAMOCHI, M.; IZAWA, T.; PERVIN, M.; BONDOC, A.; KUWAMURA, M.; YAMATE, J. The kinetics of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and toll-like receptors during thioacetamide-induced acute liver injury in rats. **Exp. Toxicol. Pathol.** (On Line). v.68, pp.471-477, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522298>. Acesso em: 11 de out. 2022.

LARROSA-HARO.; MONTIJO-BARRIOS, E.; MUSKIET, F.A.J.; VARGAS-GUERREIRO, B.; GEURTS, J. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. **Nutrients**. n.12, v. 11, p. 27-37, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893676/>. Acesso em: 19 de fevereiro. 2022.

LE CONG, F.; RAN, A.; COX, D.; LIN, S.; BARRETTO, R.; HABIB, N.; HSU, P.D.; WU, X.N.G.; WENYANG, J.; MARRAFFINI, L.A.; ZHANG, F. "Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems". **Science**. (On line). v.339, p.230, 2013. Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.1231143>. Acesso em: 18 de set. 2022.

LEFEBVRE, S. Nutrition Vétérinaire du Chien et du Chat: Surpoids, obésité et arthrose. Disponível em: <https://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfefindmkaj/https://core.ac.uk/download/pdf/287488962.pdf>. Acesso em: 24 de nov. 2022.

LIU, G.E. Applications and case studies of the next generation sequencing technologies in food, nutrition and agriculture. **Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture**, v.1, n.1, p.75–79, 2009. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2479/804>. Acesso em: 19 de setembro. 2022.

MARCUM, J.A. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. **Curr Nutr.** v. 9, pp.338–345, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2479/804>. Acesso em: 16 de abril. 2022.

MOORTHY, M.; SUNDRALINGAM, U.; PALANISAMY, U.D. *Polyphenols as Prebiotics in the Management of High-Fat Diet-Induced Obesity: A Systematic Review of Animal Studies*. **Foods**, n.2, v.10, p. 299, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/2/299>. Acesso em: 17 de agosto. 2022.

MULLIE, P. **Funcionele voedingsmiddelen**. Ed. ACCO, 1ed. (s/n). p.45, Holanda. 2003. ISBN:9789033451959.

MURGAS, L.D.S.; COSTA, S.F.; FERREIRA, W.M. *et al.* **Fisiologia digestiva em cães e gatos**. Defesa de Conclusão do Curso de Pós-Graduação "Lato Sensu". UFLA/FAEPE. 2004. 55 p.

NAKAHIRA, K.; HISATA, S.; CHOI, M.K. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated



Molecular Patterns in Diseases, n.17, v.23, 2015. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2015.6407>. Acesso em: 15 de setembro. 2023.

ORDOVAS, J M.; CORELLA, D. Nutritional genomics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*, v. 5, pp. 71-118, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15485344/>. Acesso em: 08 de março. 2022.

ORDOVAS, J.M., e MOOSER, V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Current opinion in lipidology*, n.2, v.15, p.101–108, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017352/>. Acesso em: 20 de novembro. 2022.

OSTRANDER, E.A.; WANG, G.D. A Long-Read Assembly of the Dog Reference Genome. v.12, p.847, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/6/847>. Acesso em: 24 de nov. 2022.

PEDRUZZI, L.M.; STOCKLER-PINTO, M.B.; LEITE, M.J.; MAFRA, D. Nrf2-keap1 system versus NF-kappaB: the good and the evil in chronic kidney disease? *Biochimich*. V.94, pp.6-2461, 2012.

RANI, M.; NICHOLSON, S.E.; ZHANG, Q.; SCHWACHA, M.G. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) released after burn are associated with inflammation and monocyte activation. *Burns* (On Line). v.43, pp.297-303, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341255>. Acesso em: 22 de out. 2022.

RANKOVIC, A.; ADOLPHE, J.L.; RAMDATH, D.D.; SHOVELLER, A.K., e VERBRUGGHE, A. Glycemic response in nonracing sled dogs fed single starch ingredients and commercial extruded dog foods with different carbohydrate sources. *Journal of animal science*, n.8, v. 98, p. 241, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770217/>. Acesso em: 13 de outubro. 2021.

ROMERO-VELARDE, E.; DELGADO-FRANCO, D.; GARCÍA-GUTIÉRREZ, M.; GURROLA-DÍAZ, C.; LARROSA-HARO, A.; MONTIJO-BARRIOS, E.; MUSKIET, F.A.J.; VARGAS-GUERRERO, B., e GEUTS, J. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*, n.1, v.11, p. 27-37, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718111/>. Acesso em: 11 de julho. 2020.

RUVINEL, W.M.; JÚNIOR, D.M.; ARAÚJO, J.A.P. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia* [online]. 2010, v. 50, n. 4, pp. 434-447.2010. Epub. ISSN: 1809-4570. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/#>. Acesso em 20 de nov. 2022.

RUIZ, S.; PERGOLA, P.E.; ZAGER, R.A.; VAZIRI, N.D. Targeting the transcription factor Nrf2



to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int. Repositório UFF*. (On Line). v.83, pp.41-1029, 2013. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/4615/Tese%20NAJLA%20ELIAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 de set. 2022.

SCHIBLER, L. La génomique: un outil performant pour une gestion intégrée de l'élevage, de l'entraînement et de la santé des chevaux. In: Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France. **tome 165**, n°3, 2012. pp. 197-204. Disponível em: https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2012_num_165_3_9629>. Acesso em: 28 de nov. 2022.

SGORLON, S.; STEFANON, B.; SANDRI, M.; COLITTI, M. Nutrigenomic activity of plant derived compounds in health and disease: Results of a dietary intervention study in dog. **Research in Veterinary Science**, v.109, pp.142-148, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.10.005>. Acesso em: 01 de dez. 2022.

SHAO, Y.; NAYAKKARA, G.; CHENG, J. et al. Lysophospholipids and Their Receptors Serve as Conditional DAMPs and DAMP receptors in Tissue Oxidative and Inflammatory Injury Total number of figures and tables: 3 greyscale and 2 color illustrations. **Antioxid Redox Signal**. (On Line). 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7069>.. Acesso em: 22 de nov. 2022.

SIMOPOULOS. A.P.; ORDOVAS, J.M. (2004). "Genetic variation: nutritional implications," **World Rev. Nutr. Diet.**, vol. 93, pp. 1–28.

SRIKRISHNA, G.; FREEZE, H.H. Endogenous damage-associated molecular pattern molecules at the crossroads of inflammation and cancer. **Neoplasia**. (On Line). v.11, pp.615–28, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568407>.. Acesso em: 17 de nov. 2022.

SOOMIN R.; SUNWOO P.; WHASUN, L.; GWONHWA, S. **Effects of luteolin on canine osteosarcoma: Suppression of cell proliferation and synergy with cisplatin**. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362587/>. Acesso em: 01 de dez. 2022.

SOGGIA, A.P.; CORREA- GIANELLA, M.L.; FORTES, M.A.H.; LUNA, A.M.C., e PEREIRA, M.A.A. **A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0**. n.3, v. 11, p.1-5, 2010. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001840568>. Acesso em: 20 de setembro. 2011.

TARAR, Z.I.; ZAFAR, M.U.; FAROOQ, U.; BASAR, O.; TAHAN, V.; DAGLIAR, E. A progressão da doença celíaca, modalidades de diagnóstico e opções de tratamento. **Journal of Investigative Medicine**, Relatos de casos de alto impacto. v.9, 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/23247096211053702>. Acesso em:



10 de janeiro. 2022.

TURNER, N.A. Inflammatory and fibrotic responses of cardiac fibroblasts to myocardial damage associated molecular patterns (DAMPs). **J. Mol. Cell. Cardiol.** (On Line). V.94, pp.189–200, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542796>. Acesso em: 14 de out. 2022.

WATSON, J.D.; BAKER, T.; BELL, S.; GANN, A.; LEVINE, M.; LOSICK, R. **Molecular Biology of the Gene.** (On Line). 7ªed, 2015. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=wMHxBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=O+DNA+n%C3%A3o+muda,+este+c%C3%B3digo+gen%C3%A9tico+chamado+por+Jean+et+al.+%282015%29,&ots=V30i1RtA2J&sig=-RYzJU1Ya3xTnnhMp0iyemwu_k#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 11 de nov. 2022.

ZHANG-KAPUT, J.; JAGANNATHAN, V.; HITTE, C.; KIDD, J.M.; MASTERSON, P.; MURPHY, T.D.; EMERY, S.; DAVIS, B.; BUCKLEY, R.M.; LIU, Y.H.; ZHANG, X.Q.; LEEB, T.; RODRIGUEZ, R.L. **Nutritional Genomics: the next frontier in the postgenomic**, v.16, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/8450553_Nutritional_genomics_The_next_frontier_in_the_postgenomic_era. Acesso em: 19 de janeiro. 2020.

ZHENGYAN, K. et al. Whole-Genome Sequencing Identifies Recurrent Mutations in Hepatocellular Carcinoma. **Genoma Research.** v.23, pp.1422-1433, 2013. Disponível em: <https://genome.cshlp.org/content/23/9/1422.short>. Acesso em: 19 de abril. 2020.