

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA

ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E
HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS HIPERTENSOS

Taiana Carvalho Valadares
Médica Veterinária

ARAÇATUBA – SP
2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA

**ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E
HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS HIPERTENSOS**

Taiana Carvalho Valadares

Orientador: Prof. Adj. Paulo César Ciarlini

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

ARAÇATUBA – SP

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da FMVA / UNESP

F866o Valadares, Taiana Carvalho
Associação da hiperinsulinemia e hiperuricemia em cães
obesos hipertensos / Taiana Carvalho Valadares. –
Araçatuba: [s.n.], 2017.
53 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2017
Orientador: Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini

1. Obesidade 2. Pressão sanguínea 3. Acido úrico
4. Insulina I.Título.

CDD 636.7

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS

TÍTULO: HIPERTENSOS

AUTORA: TAIANA CARVALHO VALADARES

ORIENTADOR: PAULO CESAR CIARLINI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. PAULO CESAR CIARLINI

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



Profa Dra LUCIANA DEL RIO PINOTI

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



Profa. Dra. ANA CLAUDIA DE MELO STEVANATO NAKAMUNE

Departamento de Ciências Básicas / Faculdade de Odontologia - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Araçatuba, 18 de agosto de 2017.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

TAIANA CARVALHO VALADARES – Natural de Guararapes, São Paulo, nascida em 11 de julho de 1981, filha de Sandra Tereza Carvalho Valadares e Sergio Luiz Valadares. Em 2002, ingressou no curso de Medicina Veterinária da Unesp/Araçatuba, onde se graduou como Médica Veterinária em dezembro de 2006. Atuou em empresas de saúde e nutrição animal até dezembro de 2014. Ingressou no curso de Pós-graduação em Ciência Animal, área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, na Faculdade de Medicina Veterinária, Unesp, Campus de Araçatuba-SP, em março de 2015, sob orientação do Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini. Desde então tem participado dos Projetos de Pesquisa do grupo, sempre em relação aos temas estresse oxidativo, metabolismo oxidativo e obesidade.

“Que nada nos limite, que nada nos defina, que nada nos sujeite. Que a liberdade seja nossa própria substância, já que viver é ser livre.”

(Simone de Beauvoir)

À minha família por todo amor, confiança, respeito e suporte.

AGRADECIMENTOS

Principalmente à minha família, que é o que tenho de mais importante na vida.

Ao meu orientador Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini por todo ensinamento, amizade e confiança.

Aos amigos do Laboratório Clínico Veterinário do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal. Em especial, a Anelise Maria Bosco, minha grande companheira em todas as etapas da realização desse trabalho.

A todos os proprietários que gentilmente participaram do projeto com seus cães.

Aos professores doutores, Wagner Luis Ferreira, Luciana Del Rio Pinoti, Suely Regina Mogami Bonfim e Prof. Adjunto Marion Burkhardt de Koivisto e Valéria Marçal Félix de Lima por todo o auxílio na execução desse projeto de pesquisa.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado durante o primeiro ano do curso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo generoso financiamento que possibilitou a realização desse trabalho (Proc. 2014/20662-0).

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, pela oportunidade oferecida para a realização do curso de Mestrado.

Meus sinceros agradecimentos!

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	13
1 Contextualização do problema.....	13
2 Pesquisa bibliográfica.....	14
2.1 Critérios de eleição.....	14
2.2 Coleta de dados.....	15
2.3 Resultados.....	15
3 Objetivo.....	27
REFERÊNCIAS.....	28
 CAPÍTULO 2 - ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA NA HIPERTENSÃO DE CÃES OBESOS.....	 37
1 Introdução.....	38
2 Metodologia.....	40
2.1 Seleção dos animais.....	40
2.2 Colheita das amostras e análises laboratoriais.....	42
2.3 Aferição da pressão arterial sistólica (PAS).....	43
2.4 Análise estatística.....	43
3 Resultados.....	44
4 Discussão.....	47
5 Agradecimento.....	49
REFERÊNCIAS.....	49

ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS HIPERTENSOS

RESUMO – A obesidade está reconhecidamente vinculada a várias enfermidades e também com a diminuição da expectativa de vida dos cães. Em humanos a hipertensão associada a obesidade é fator de risco para doenças de caráter limitante, já em cães a relação do aumento da pressão arterial e da obesidade não está bem estabelecida. Além disso, o aumento de insulina e ácido úrico parece ter papel fundamental na ocorrência da hipertensão relacionada a obesidade. Nesse sentido investigamos a hipótese de que ocorre hipertensão em cães obesos e de que a maior concentração plasmática de insulina e ácido úrico esteja relacionada com essa elevação da pressão arterial. Também foi realizada revisão sistemática baseada na hipótese de que a obesidade em cães está associada à hipertensão arterial. Foram selecionados 57 cães adultos agrupados de acordo com o escore de condição corporal (ECC) de 9 pontos. De todos os animais foi aferida a pressão arterial sistólica (PAS) e mensurada concentração plasmática de ácido úrico e insulina. Os obesos apresentaram pressão sistólica média significativamente maior do que os cães controle e com sobrepeso. Houve associação da concentração plasmática de insulina com o ácido úrico plasmático e com a PAS. Foi possível concluir que a hiperinsulinemia e hiperuricemia estão associadas e contribuem para a hipertensão de cães obesos.

Palavras-Chave: obesidade, pressão sanguínea, ácido úrico, insulina

ASSOCIATION OF HYPERINSULINEMIA AND HYPERURICEMIA IN HYPERTENSIVE OBESE DOGS

SUMMARY – Obesity in dogs is linked to several diseases and also to the decrease in the life expectancy. In humans, obesity-related hypertension is considered risk factor for several diseases that cause disability, however in dogs the relation between obesity and hypertension is not well defined. In addition, increased insulin and uric acid appear to play a key role in the occurrence of obesity-related hypertension. In this sense, we investigated the hypothesis that there is hypertension in obese dogs and the highest insulin and uric acid plasmatic concentration contribute to increase blood pressure. We also systematically reviewed the hypothesis that obesity in dogs is associated with hypertension. We selected 57 adult dogs grouped according to the 9-point body condition score (BCS). Of all dogs, systolic blood pressure (SBP) and the plasma concentration of uric acid and insulin were measured. Obese dogs had significantly higher mean systolic pressure than control and overweight dogs. There was association of plasma insulin concentration with plasma uric acid and SBP. We conclude that hyperinsulinemia and hyperuricemia are associated and contribute to hypertension in obese dogs.

Keywords: obesity, blood pressure, uric acid, insulin.

Capítulo 1

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 Contextualização do problema

A obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que resulta em prejuízo para a saúde (WHO, 2016), sendo considerada uma das mais prevalentes doenças crônicas de cães (LARSEN; VILLAYERDE, 2016). A condição inflamatória crônica em cães obesos predispõe a inúmeras doenças, diminuindo a expectativa e a qualidade de vida (WEETH, 2016). A hipertensão arterial associada à obesidade ocorre em humanos, e pode levar o indivíduo à morte devido a ocorrência de acidente vascular cerebral e infarto (SIMONDS et al., 2014; VERKEST, 2014). Em cães esta associação não está comprovada e é controversa, há relato de que a pressão arterial diminui significativamente com a perda de peso (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012), porém em outro estudo os autores afirmam que a obesidade não é fator de risco para que cães desenvolvam hipertensão (PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015). Além disso, a obesidade já foi indicada por causar um pequeno efeito no aumento da pressão arterial não trazendo prejuízo para a saúde dos cães (BROWN et al., 2007). Em humanos obesos a hipertensão arterial é multifatorial e dentre os principais mecanismos desencadeadores estão a retenção de sódio, a hiperinsulinemia, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a estimulação do sistema nervoso simpático (VANĚČKOVÁ et al., 2014). O aumento da insulina ocorre na obesidade canina (LUND et al., 2006; VERKEST, 2014) e tem sido considerado uma das principais causas da hipertensão em humanos obesos (SIMMONS et al., 2010; VANĚČKOVÁ et al., 2014), porém em cães ainda não há consenso em relação a ocorrência de hipertensão relacionada a obesidade e o aumento de insulina não foi correlacionado a essa condição. Acredita-se ainda que a hiperinsulinemia e a hipertensão estejam associadas a hiperuricemia, porém, até o momento não foram realizados estudos em cães na tentativa de comprovar essa associação. Contudo, a hipertensão relacionada a obesidade e

o grau de comprometimento causado por essa elevação da pressão arterial, além da participação da insulina e ácido úrico precisam ser definidos em cães.

2 Pesquisa bibliográfica

Foi realizada uma revisão sistemática baseada na hipótese de que a obesidade em cães está associada à hipertensão arterial. A principal base de dados utilizada foi PubMed, seguindo a estratégia de busca: (("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields]) AND ("dogs"[MeSH Terms] OR "dogs"[All Fields] OR "dog"[All Fields])) AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields]). Não houve limite de busca em relação a data de publicação, porém foram selecionados apenas textos escritos em inglês. As buscas foram expandidas para as bases Scielo e Google Acadêmico.

2.1 Critérios de eleição

Foram incluídos estudos observacionais e experimentais com resultados da aferição da pressão arterial (PA) em cães obesos ou com sobrepeso. Para a avaliação da PA considerou-se os resultados de pressão arterial sistólica ou pressão arterial média (média entre pressão sistólica e diastólica) utilizando-se método de aferição direta (cateter arterial) ou indireta (oscilométrico e doppler ultrassonográfico). Ainda como critério de inclusão os valores da PA de cães obesos ou com sobrepeso precisavam ter sido comparados aos valores de um grupo de cães com peso ideal. Também foram considerados os resultados de antes e depois de cães que passaram por dieta de emagrecimento ou engorda.

As revisões foram excluídas, bem como estudos em humanos, outros animais ou quando a avaliação da PA não foi realizada em cães obesos ou com sobrepeso. Não houve critério para o número mínimo de cães, nem para o tempo de obesidade ou mesmo para o período de acompanhamento do estudo.

2.2 Coleta dos dados

Foram revisados artigos de texto completo que atendiam aos critérios de elegibilidade citados acima. Dados sobre o tipo de estudo, número de animais, escore de condição corporal (ECC), percentual de aumento de peso, método de aferição e resultados da PA foram anotados.

Durante a coleta de dados percebemos que em grande parte dos textos selecionados os pesquisadores avaliaram a concentração plasmática de insulina, sendo assim, os valores de insulina também foram anotados.

Os dados foram tabelados e quando possível a média e percentuais foram calculados para uma avaliação quantitativa dos resultados.

2.3 Resultados

De 111 artigos, apenas 32 (Tabela 1) cumpriram os critérios de elegibilidade e foram selecionados, incluindo quatro estudos observacionais e 28 experimentais, sendo apenas quatro destes descritos como randomizados. Os estudos experimentais avaliados foram realizados de 1987 até 2016 e os estudos observacionais de 1996 até 2017. Dos 28 estudos experimentais, em 21 foi possível encontrar todas as informações quantitativas para que a média pudesse ser calculada (Tabela 2). Em relação aos estudos observacionais, em apenas dois estavam informados as médias da PA de cada grupo e nos demais o percentual de animais hipertensos (Tabela 1).

Tabela 1- Detalhes dos estudos selecionados, com os respectivos resultados da pressão arterial de cães obesos

(continua)

Autor	Tipo de estudo	Espécie	Número de cães (n) / Avaliação da obesidade	Pressão arterial	
				Método	Resultado
Rocchini et al. (1987)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:9) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 23% do peso)	Cateter (aorta)	Pressão arterial média: aumento de 22mmHg (24%) / 90±5 para 112±6 mmHg
Wehberg et al. (1990)	Experimental	Canina (Femeas)	Grupo controle (n:10) / Grupo obeso (n:8) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 46% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial sistólica: aumento de 18mmHg (18%) / 102,8±1,5 para 120,7±3 mmHg
Rocchini et al. (1990)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:5) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 23% do peso)	Cateter	Pressão arterial média: aumento de 15mmHg (17%) / 87±7 para 102±9 mmHg
Hall et al. (1993)	Experimental	Canina	Grupo controle (n:7) / Grupo obeso (n:4) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 50% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial sistólica: aumento de 17mmHg (13%) / 128±6 para 149±8 mmHg
Ratz et al. (1993)	Experimental	Canina (Femeas)	Grupo controle (n:8) / Grupo obeso (n:11) / ganho de peso (5 semanas) *sem informação do peso inicial do grupo obeso	Cateter	Grupo controle (120±4 mmHg) Grupo obeso (136±6 mmHg) *sem informação da pressão inicial do grupo obeso
Robles et al. (1993)	Experimental randomizado	Canina	Grupo obeso (n:5) / ganho de peso (12 semanas; aumento de 45% do peso)	Oscilométrico (Dinamap model 845, Critikon Inc., Tampa, FL)	Pressão arterial média: aumentou com o ganho de peso p<0,01
Granger et al. (1994)	Experimental	Canina	Grupo controle (n:6) / Grupo obeso (n:8) / ganho de peso (6 semanas) *sem informação do peso inicial do grupo obeso	Cateter (aorta)	Grupo controle (122±5 mm Hg) / Grupo obeso (148±7 mm Hg) *sem informação da pressão arterial média inicial do grupo obeso
Kassab et al. (1994)	Experimental	Canina (Femeas)	Grupo controle (n:7) / Grupo obeso (n:7) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 30% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Grupo controle (90±4 mmHg) Grupo obeso (101±4 mmHg)

Tabela 1- Detalhes dos estudos selecionados, com os respectivos resultados da pressão arterial de cães obesos
(continuação)

Autor	Tipo de estudo	Espécie	Número de cães (n) / Avaliação da obesidade	Pressão arterial	
				Método	Resultado
Mizelle et al. (1994)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:não informado) / ganho de peso (4 semanas; aumento de 45% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial média: aumento de 13mmHg (15%) / 84±2 to 97±5 mmHg / a partir da semana 3 os cães tornaram-se intolerantes ao exercício
Hall et al. (1995)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 70% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial média: aumento de 23mmHg (28%) / 83±5 para 106±4 mmHg
Kassab et al. (1995)	Experimental	Canina (Femeas)	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 50% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial sistólica: aumento de 14mmHg (15%) 95±2 para 109±4 mmHg
Bodey e Michell (1996)	Observacional transversal	Canina	Grupo abaixo do peso (n=85; ECC 1) Grupo peso ideal (n=1445; ECC 2) Grupo sobrepeso (n=252 ; ECC3)	Oscilométrico (Dinamap 1846SX; Critikon)	Grupo abaixo do peso (132,4±2,28) Grupo peso ideal (132,6±0,54) Grupo sobrepeso (135,6± 1,25)
Truett et al. (1996)	Experimental	Canina (Femeas)	Grupo obeso (n:9) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 48% do peso)	Cateter	Pressão arterial média: aumento de 10,9mmHg (11%) / 94,6±2,1 para 105,5±3,7 mmHg
Borne et al. (1999)	Experimental	Canina (Femeas)	Grupo obeso (n:7) / ganho de peso (7 semanas; aumento de 49% do peso)	Cateter	Pressão arterial sistólica (aumento de 16,5±8,4 mmHg)
Rocchini et al. (1999)	Experimental randomizado	Canina	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 17% do peso)	Cateter	Pressão arterial média: aumento de 8mmHg (9%) / 91±2 para 99±2 mmHg
Lohmeier et al. (2003)	Experimental	Canina (Machos)	Grupo controle (n:6) / Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 69% do peso)	Cateter (aorta)	Pressão arterial média: aumento de 13mmHg (14%) / 91±3 para 105±4 mmHg

Tabela 1- Detalhes dos estudos selecionados, com os respectivos resultados da pressão arterial de cães obesos
(continuação)

Autor	Tipo de estudo	Espécie	Número de cães (n) / Avaliação da obesidade	Pressão arterial	
				Método	Resultado
Philip-Couderc et al. (2003)	Experimental	Canina	Grupo controle (n:6) / Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (9 semanas; aumento de 20% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial média: aumento de 16±3mmHg (11%) / 145±4 para 161±5 mmHg
Gu et al. (2004)	Experimental	Canina (Machos)	Grupo controle (n:4) / Grupo obeso (n:4) / ganho de peso (10 semanas; aumento de 57% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial média: aumento de 24mmHg (27%) / 88±3 para 112±1
De Paula et al. (2004)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 60% do peso)	Cateter (aorta)	Pressão arterial média: aumento de 16±3mmHg (16%) / 100±2 para 117±3 mmHg
Philip-Couderc et al. (2004)	Experimental	Canina	Grupo controle (n:5) / Grupo obeso (n:15) / ganho de peso (24 semanas; aumento de 50% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial média: aumento de 13mmHg (14%) / 91±2 para 104±4 mmHg
Rocchini et al. (2004)	Experimental randomizado	Canina	Grupo obeso (n:7) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 29% do peso)	Cateter (aorta)	Pressão arterial média: aumento de 14mmHg (15%) / 91±2 para 105±2 mmHg
Lohmeier et al. (2007)	Experimental	Canina (Machos)	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 50% do peso)	Cateter	Pressão arterial média: aumento de 13mmHg (13%) / 97±2 para 110±3 mmHg
Rocchini et al. (2010)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:8) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 15% do peso)	Cateter (aorta)	Pressão arterial média: aumento de 17mmHg (19%) / 89,6±2,4 para 106,4±4,1 mmHg
Lohmeier et al. (2012)	Experimental	Canina (Machos)	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (4 semanas; aumento de 50% do peso)	Cateter (aorta)	Pressão arterial média: aumento de 17mmHg (17%) / 100±2 para 117±3 mmHg

Tabela 1- Detalhes dos estudos selecionados, com os respectivos resultados da pressão arterial de cães obesos
(conclusão)

Autor	Tipo de estudo	Espécie	Número de cães (n) / Avaliação da obesidade	Pressão arterial	
				Método	Resultado
Tvarijonaviciute et al. (2012)	Experimental	Canina	Grupo obeso (n:35; ECC 7,8 e 9/9) / perda de peso (perda de 29% do peso)	Oscilométrico (Cordell Veterinary Monitor 9401BP; Paragon Medical)	Pressão arterial sistólica: diminuição de 25mmHg (16%) / 155 para 130 mmHg
Iliescu et al. (2013)	Experimental	Canina (Machos)	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (4 semanas; aumento de 50% do peso)	Cateter	Pressão arterial sistólica: aumento de 17±3mmHg (17%) / 100±2 para 117 mm Hg
Henegar et al. (2014)	Experimental	Canina	Grupo obeso com denervação (n:9) / Grupo obeso sem denervação (n:4) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 66% do peso)	Cateter (artéria femoral)	Pressão arterial sistólica: 157±5mm Hg pre-RD to 133±3mm Hg 8 semanas após RD (P < 0,01) *não tem PAS antes de engordar
Peréz-Sánchez et al. (2015)	Observacional transversal (1 ano duração)	Canina	Grupo controle (n=105; ECC 3/5) / Grupo obeso [n=139; ECC 4 (n=102) e 5 (n=37)]	Oscilométrico (Cardell Veterinary Monitor 9401BP)	Grupo controle (140,3±21,11 mmHg) Grupo obeso (140,5±18,22 mmHg)
Lohmeier et al. (2016)	Experimental	Canina	Obeso (n=4; 35-40% ganho de peso em 5 semanas)	Cateter	Pressão arterial sistólica: aumento de 17 mmHg (16%)/ 106±3 para 123±3 mmHg
Zhang et al. (2016)	Experimental randomizado	Canina	Grupo obeso (n:10) / ganho de peso (12 semanas; aumento de 50% do peso)	Oscilométrico (BP-10E, Beijing Softrong Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China)	Pressão arterial sistólica: aumento de 31mmHg (25%) / 124,7±8,2 para 155,8±8,5 mmHg
Montoya-Alonso et al. (2017)	Observacional transversal	Canina	Obeso (n=38/93; ECC 7,8 e 9/9)	Oscilométrico (memoPRINT®)	40,9% dos cães estavam hipertensos
Tropf et al. (2017)	Observacional transversal (3 anos duração)	Canina (pequeno porte)	Grupo controle (n=17;ECC 4-5/9) / Grupo obeso (n=29;ECC 6,7,8 e 9/9)	Doppler (Parks Medical Electronics Inc, Aloha, OR)	Hipertensos no grupo obeso (50%) / Hipertensos no grupo controle (29%)

A pressão sanguínea é a força que o sangue exerce contra a parede arterial e geralmente é medida em mmHg, a hipertensão sistêmica é definida como um aumento persistente e anormal da pressão arterial sistólica capaz de causar lesão a alguns órgãos. A forma mais comum em cães e gatos é a hipertensão sistêmica secundária, ou seja, causada por uma comorbidade, como doença renal, hipotireoidismo, diabetes, hiperadrenocorticism, cardiomiopatias, entre outras (BROWN et al., 2007). A hipertensão pode levar a lesões em diferentes órgãos, prejudicando a situação desses animais (REUSCH et al., 2010). A definição de hipertensão para cães foi estabelecida em um consenso do "American College of Veterinary Internal Medicine" (ACVIM), levando em consideração o potencial de lesão a órgãos alvo, como rins, olhos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. A classificação de risco de danos a órgãos alvo em relação a pressão arterial sistólica ficou definida como segue: risco mínimo (<150 mmHg), risco médio (150-159 mmHg), risco moderado (160-179 mmHg) e risco grave (>180 mmHg) (BROWN et al., 2007).

Em três citações (n=49) a média da PA dos obesos ficou acima de 150 mmHg (HENEGAR et al., 2014; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012; ZHANG et al., 2016) e em apenas uma (n=6) acima de 160 mmHg (PHILIP-COUDERC et al., 2003). Nesses quatro estudos, os cães tiveram a PA aumentada em 17%, o que representa média de 24mmHg e peso corporal aumentado em 41%, isso em média de 9 semanas alimentados com dieta hipercalórica. Além disso, em outros dois estudos observacionais (n=67) os valores médios da PA dos cães obesos não foram informados, porém os autores relatam que 50% desses animais estavam com a PA acima de 160 mmHg (MONTROYA-ALONSO et al., 2017; TROPF et al., 2017).

Considerando os valores médios das informações quantitativas (Tabela 2), o peso de cães alimentados com uma dieta hipercalórica aumentou 43% em sete semanas, resultando em aumento de 17% ou 17 mmHg da PA. Levando em consideração a possibilidade de que os cães naturalmente obesos permanecem nessa condição por mais tempo, esse aumento da PA pode ser maior, resultando em hipertensão sistêmica, mais de acordo com os resultados

de Montoya-Alonso et al. (2017) e Tropf et al. (2017) onde 50% dos cães do grupo obeso estavam com a PA acima de 160 mmHg. Nos seres humanos, considera-se que em 60% das pessoas obesas ocorra um certo grau de hipertensão (SÁNCHEZ et al., 2004).

O escore de condição corporal (ECC) é o sistema mais comum para avaliar a massa corporal em medicina veterinária, uma vez que é rápido e não requer nenhum equipamento especial. Cães que apresentam peso corporal acima de 20% do ideal e ECC de 8 ou 9 em uma escala de 9 pontos descrita por Laflamme (1997), são considerados obesos.

Em todos os estudos observacionais (Tabela 1) o grupo obeso foi composto por cães classificados como obesos em conjunto com animais apenas com sobrepeso. Somente em dois dos estudos experimentais os animais engordaram menos do que 20% do peso inicial (ROCCHINI et al., 1999, 2010).

Tabela 2- Informações quantitativas dos estudos experimentais em cães obesos

(continua)

Autor	Número de cães (Total=137)	Tempo submetido a dieta de engorda (semanas)	Aumento de peso (%)	Aumento da PA (%)	Aumento da PA (mmHg)
Rocchini et al. (1987)	9	5	23	24	22
Wehberg et al. (1990)	8	6	46	18	18
Rocchini et al. (1990)	5	5	23	17	15
Hall et al. (1993)	4	5	50	13	17
Hall et al. (1995)	6	6	70	28	23
Kassab et al. (1995)	6	5	50	15	14
Truett et al. (1996)	9	5	48	11	10,9
Rocchini et al. (1999)	6	6	17	9	8
Lohmeier et al. (2003)	6	6	69	14	13
Philip-Couderc et al. (2003)	6	9	20	11	16

Tabela 2- Informações quantitativas dos estudos experimentais em cães obesos

(conclusão)

Autor	Número de cães (Total=137)	Tempo submetido a dieta de engorda (semanas)	Aumento de peso (%)	Aumento da PA (%)	Aumento da PA (mmHg)
Gu et al. (2004)	4	10	57	27	24
De Paula et al. (2004)	6	5	60	16	16
Philip-Couderc et al. (2004)	15	24	50	14	13
Rocchini et al. (2004)	7	6	29	15	14
Lohmeier et al. (2007)	6	6	50	13	13
Rocchini et al. (2010)	8	6	15	19	17
Lohmeier et al. (2012)	6	4	50	17	17
Iliescu et al. (2013)	6	4	50	17	17
Lohmeier et al. (2016)	4	5	35	16	17
Mizelle et al. (1994)		4	45	15	13
Zhang et al. (2016)	10	12	50	25	31
Média	7	7	43	17	17

Na clínica veterinária os métodos indiretos são os mais aceitáveis e empregados para aferir a pressão arterial, sendo que doppler ultrassonográfico, oscilométrico, oscilométrico de alta definição e plestimografia são os recomendados para uso em cães. O método oscilométrico com alta definição é a tecnologia mais recente (BROWN et al., 2007).

Nos estudos experimentais avaliados o método de aferição mais utilizado foi o direto (Tabela 1), no qual um cateter é introduzido em uma artéria do animal a ser avaliado. Apenas um estudo observacional utilizou Doppler ultrassonográfico e seis (3 observacionais e 3 experimentais) utilizaram o método oscilométrico.

Tabela 3- Detalhes dos estudos selecionados, com os respectivos resultados da concentração plasmática de insulina de cães obesos

(continua)

Autor	Tipo de estudo	Número de cães (n) / Avaliação da obesidade	Pressão arterial	Concentração plasmática de insulina		
				Resultado	Método	Outros resultados
Rocchini et al. (1987)	Experimental	Grupo obeso (n:9) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 23% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 22mmHg (24%) / 90±5 para 112±6 mmHg	Aumentou com o ganho de peso $p<0,05$	Não especificado	Ganho de peso está associado com a insulina
Rocchini et al. (1990)	Experimental	Grupo obeso (n:5) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 23% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 15mmHg (17%) / 87±7 para 102±9 mmHg	7,4±2,1 para 19,8±3,2 μU/mL	Radioimunoensaio	
Hall et al. (1993)	Experimental	Grupo controle (n:7) / Grupo obeso (n:4) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 50% do peso)	Pressão arterial sistólica: aumento de 17mmHg (13%) / 128±6 para 149±8 mmHg	11,1±2,6 para 30,1±7,0 μU/mL	Radioimunoensaio	
Robles et al. (1993)	Experimental randomizado	Grupo obeso (n:5) / ganho de peso (12 semanas; aumento de 45% do peso)	Pressão arterial média: aumentou com o ganho de peso $p<0,01$	19,6±1,1 para 23,4±8,4 μU/mL	Não especificado	
Granger et al. (1994)	Experimental	Grupo controle (n:6) / Grupo obeso (n:8) / ganho de peso (6 semanas) *sem informação do peso inicial do grupo obeso	Grupo controle (122±5 mm Hg) / Grupo obeso (148±7 mm Hg) *sem informação da pressão arterial média inicial do grupo obeso	Grupo Obeso (30,5±6,8 μU/mL) / Grupo controle (20,9±2,9μU/mL)	Radioimunoensaio	

Tabela 3- Detalhes dos estudos selecionados, com os respectivos resultados da concentração plasmática de insulina de cães obesos

(conclusão)

Autor	Tipo de estudo	Número de cães (n) / Avaliação da obesidade	Pressão arterial	Concentração plasmática de insulina		
				Resultado	Método	Outros resultados
Hall et al. (1995)	Experimental	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 70% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 23mmHg (28%) / 83±5 para 106±4 mmHg	2,2±2,8 para 42,3±11,9 μU/mL	Radioimunoensaio	
Truett et al. (1996)	Experimental	Grupo obeso (n:9) / ganho de peso (5 semanas; aumento de 48% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 10,9mmHg (11%) / 94.6±2.1 para 105,5±3,7 mmHg	10,1±1,9 para 19,3±5,1 μU/mL	Radioimunoensaio	
Borne et al. (1999)	Experimental	Grupo obeso (n:7) / ganho de peso (7 semanas; aumento de 49% do peso)	Pressão arterial sistólica (aumento de 16.5±8.4 mmHg)	5,0 para 12,4 μU/mL	Radioimunoensaio	Correlação entre insulina e peso (r=0.346;p=0.0161)
Rocchini et al. (1999)	Experimental randomizado	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 17% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 8mmHg (9%) / 91±2 para 99±2 mmHg	93±12 para 209±14 pmol/L	Radioimunoensaio	
Rocchini et al. (2004)	Experimental randomizado	Grupo obeso (n:7) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 29% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 14mmHg (15%) / 91±2 para 105±2 mmHg	94±12 para 215±14 pmol/L	Radioimunoensaio	
Lohmeier et al. (2007)	Experimental	Grupo obeso (n:6) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 50% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 13mmHg (13%) / 97±2 para 110±3 mmHg	7,5±0,9 para 33,4±6,7 μU/mL	Radioimunoensaio	
Rocchini et al. (2010)	Experimental	Grupo obeso (n:8) / ganho de peso (6 semanas; aumento de 15% do peso)	Pressão arterial média: aumento de 17mmHg (19%) / 89.6±2.4 para 106,4±4,1 mmHg	78,1±3,1 para 219,6±7,1 pmol/L	Radioimunoensaio	
Tvarijonaviciute et al. (2012)	Experimental	Grupo obeso (n:35; ECC 7,8 e 9/9) / perda de peso (perda de 29% do peso)	Pressão arterial sistólica: diminuição de 25mmHg (16%) / 155 para 130 mmHg	256 para 135 pmol/L	ELISA espécie específica	
Lohmeier et al. (2016)	Experimental	Obeso (n=4; 35-40% ganho de peso em 5 semanas)	Pressão arterial sistólica: aumento de 17 mmHg (16%) / 106±3 para 123±3 mmHg	8,2±0,8 para 20,1±2,5 μU/mL	Radioimunoensaio	
Tropf et al. (2017)	Observacional transversal	Grupo controle (n=17; ECC 4-5/9) / Grupo obeso (n=29; ECC 6,7,8 e 9/9)	Hipertensos no grupo obeso (50%) / Hipertensos no grupo controle (29%)	Grupo peso ideal (18,7 μU/mL) / Grupo obeso (45,9 μU/mL)	ELISA espécie específica	

A resistência a insulina ocorre devido a exposição crônica dos indivíduos ao excesso de carboidratos e lipídios fornecidos na dieta (NOLAN et al., 2011; UNGER; SCHERER, 2010). Ocorre aumento da secreção de insulina que distribui o excesso de energia e esses nutrientes que estão em abundância para o tecido adiposo subcutâneo, evitando que ocorra hiperglicemia, hiperlipidemia, esteatose hepática, muscular e vascular, dentre outras complicações. Se ocorre a distribuição desse excesso de glicose e lipídios circulantes para o tecido adiposo subcutâneo esses nutrientes não entram em tecidos onde causariam efeito tóxico, como é o caso da toxicidade da glicose nas células beta, porém com o tempo a insulina perde essa capacidade, devido a ocorrência da resistência à insulina (SIMMONS et al., 2010).

A insulina é considerada fator crítico para o desenvolvimento da hipertensão em humanos obesos e parece ser o mecanismo patogênico chave que une os componentes da síndrome metabólica (obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia) (REAVEN, 2006). Os dois principais determinantes da hipertensão são a retenção de sódio e a resistência vascular periférica. O aumento da insulina influencia ambos, ativando o sistema nervoso simpático que causa vasoconstrição levando a resistência vascular e aumentando a secreção de aldosterona que causa diminuição do fluxo renal e consequente retenção de sódio (KOTCHEN, 2010).

A insulina plasmática foi avaliada em 47% dos trabalhos (Tabela 3), e nestes, em 100% dos resultados houve maior concentração da insulina plasmática com o ganho de peso ou nos cães do grupo obeso em relação aos animais com peso ideal. Em todos os estudos esse aumento plasmático da insulina ocorreu mesmo com os animais (n=148) estando em jejum, e não houve relato de aumento espontâneo da concentração de glicose (dados não tabelados). Em nenhum desses trabalhos houve relato de correlação ou associação entre o aumento da insulina plasmática e da PA.

O ácido úrico é considerado um importante antioxidante plasmático, capaz de proteger o organismo dos efeitos deletérios do estresse oxidativo em inúmeros sistemas e órgãos (GLANTZOUNIS et al., 2005), nesse

sentido o aumento desse metabólito sempre foi entendido como algo positivo (SAUTIN et al., 2007). Entretanto, quando ocorre excesso os antioxidantes podem funcionar como pró-oxidantes e apresentar efeito deletério (PATTERSON et al., 2003). Nas últimas cinco décadas, o ácido úrico tem sido caracterizado como um biomarcador de predisposição para a síndrome metabólica, hipertensão, diabetes, distúrbios cardiovasculares e renais (FEIG et al., 2008). Em humanos, há evidências de associação positiva entre o ácido úrico e o aumento da pressão arterial em adultos e em adolescentes (VIAZZI et al., 2016; XIE; HAYEK, 2017). Em um estudo prospectivo coorte com crianças entre três e sete anos de idade, as com valores de ácido úrico no maior tercil estavam com média de pressão sistólica e diastólica maior do que aquelas com ácido úrico mais baixo (PARK et al., 2017). Ainda, há relatos de que o aumento sérico de ácido úrico dobre o risco de ocorrência de injúrias renais, microalbuminúria (STORHAUG et al., 2015), esteja relacionado a hipertensão resistente (MAZZA et al., 2017), a doenças cardiovasculares (LIPPI et al., 2008) e piore a resistência a insulina (NAKAGAWA et al., 2006).

Em nenhum dos estudos avaliados houve relato de resultados de ácido úrico, muito menos sobre correlação ou associação entre o aumento de ácido úrico e insulina plasmáticos e da PA.

3 Objetivos

Com base nas evidências obtidas na revisão de literatura sistemática algumas hipóteses foram formuladas com o objetivo de estabelecer e melhor compreender a relação entre hiperinsulinemia, hiperuricemia, hipertensão arterial e a obesidade canina:

Testar a hipótese de que ocorre hipertensão em cães obesos.

Testar a hipótese de que o aumento das concentrações plasmáticas de insulina e ácido úrico estão associados e contribuem para a elevação da pressão arterial em cães obesos.

REFERÊNCIAS

BODEY, A. R.; MICHELL, A. R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, p. 116–125, 1996.

BORNE, A. T. et al. Changes in skeletal muscle vascular resistance with weight gain: associations with insulin and sympathetic activity. **Obesity Research**, v. 7, n. 1, p. 68–75, 1999.

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 542–558, 2007.

DE PAULA, R. B.; DA SILVA, A. A.; HALL, J. E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension**, v. 43, n. 1, p. 41–47, 2004.

FEIG, D. I.; SOLETSKY, B.; JOHNSON, R. J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, v. 300, p. 924–932, 2008.

GLANTZOUNIS, G. et al. Uric acid and oxidative stress. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 32, p. 4145–4151, 2005.

GRANGER, J. P.; WEST, D.; SCOTT, J. Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension. **Hypertension**, v. 23, n. 1, p. 18–18, 1994.

GU, J. W. et al. Cytokine gene expression profiles in kidney medulla and cortex of obese hypertensive dogs. **Kidney International**, v. 66, n. 2, p. 713–721, 2004.

HALL, J. E. et al. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. **Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 292–299, 1993.

HALL, J. E. et al. Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs. **Hypertension**, v. 25, n. 5, p. 994–1002, 1995.

HENEGAR, J. R. et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. **American Journal of Hypertension**, v. 27, n. 10, p. 1285–1292, 2014.

ILIESCU, R. et al. Chronic baroreflex activation restores spontaneous baroreflex control and variability of heart rate in obesity-induced hypertension. **AJP: Heart and Circulatory Physiology**, v. 305, n. 7, p. 1080–1088, 2013.

KASSAB, S. et al. Blunted natriuretic response to a high-sodium meal in obese dogs. Role of renal nerves. **Hypertension**, v. 23, n. 6, p. 997–1001, 1994.

KASSAB, S. et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. **Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 893–897, 1995.

KOTCHEN, T. A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 11, p. 1170–1178, 2010.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, v. 22, p. 10–15, 1997.

LARSEN, J. A.; VILLAVERDE, C. Scope of the problem and perception by owners and veterinarians. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 761–772, 2016.

LIPPI, G. et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 392, n. 1–2, p. 1–7, 2008.

LOHMEIER, T. E. et al. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1307–1314, 2007.

LOHMEIER, T. E. et al. Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension. **Hypertension**, v. 59, n. 2, p. 331–338, 2012.

LOHMEIER, T. E. et al. Chronic interactions between carotid baroreceptors and chemoreceptors in obesity hypertension novelty and significance. **Hypertension**, v. 68, n. 1, p. 227–235, 2016.

LOHMEIER, T. E.; WARREN, S.; CUNNINGHAM, J. T. Sustained activation of the central baroreceptor pathway in obesity hypertension. **Hypertension**, v. 42, n. 1, p. 96–102, 2003.

LUND, E. M. E. E. M. E. et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 177–186, 2006.

MAZZA, A. et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 590–594, 2017.

MIZELLE, H. L.; EDWARDS, T. C.; MONTANT, J. Abnormal cardiovascular responses to exercise during the development of obesity in dogs. **American Journal of Hypertension** p. 374–378, 1994.

MONTOYA-ALONSO, J. A. et al. Prevalence of canine obesity, obesity-related metabolic dysfunction, and relationship with owner obesity in an obesogenic region of Spain. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 2–5, 2017.

NAKAGAWA, T. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. **AJP: Renal Physiology**, v. 290, n. 3, p. F625–F631, 2005.

NOLAN, C. J.; DAMM, P.; PRENTKI, M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. **The Lancet**, v. 378, p. 169–181, 2011.

PARK, B. et al. Association between serum levels of uric acid and blood pressure tracking in childhood. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 7, p. 713–718, 2017.

PATTERSON, R. A.; HORSLEY, E. T. M.; LEAKE, D. S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL. **Journal of Lipid Research**, v. 44, n. 3, p. 512–521, 2003.

PÉREZ-SÁNCHEZ, A. P. et al. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 39, n. 1, p. 45–51, 2015.

PHILIP-COUDERC, P. et al. Cardiac transcriptome analysis in obesity-related hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 414–421, 2003.

PHILIP-COUDERC, P. et al. Kinetic analysis of cardiac transcriptome regulation during chronic high-fat diet in dogs. **Physiological Genomics**, v. 19, n. 1, p. 32–40, 2004.

RATZ, P. H. et al. Decreased potency of contraction to wadrenoceptor stimulation in renal arteries from obese hypertensive dogs. **American Physiological Society**, v. 363, p. 798-803, 1993.

REAVEN, G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, p. 1237–1247, 2006.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 335–352, 2010.

ROBLES, R. G. et al. Effects of Captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs. **American Journal of Hypertension**, v. 6, p. 1009–1015, 1993.

ROCCHINI, A. P. et al. Obesity-induced hypertension in the dog. **Hypertension**, v. 9, p. 64–68, 1987.

ROCCHINI, A. P. et al. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. **Hypertension**, v. 15, n. 6, Pt_2, p. 861–866, 1990.

ROCCHINI, A. P. et al. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. **Hypertension**, v. 33, p. 548–553, 1999.

ROCCHINI, A. P. et al. Serial changes in norepinephrine kinetics associated with feeding dogs a high-fat diet. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 117–124, 2010.

ROCCHINI, A. P.; YANG, J. Q.; GOKEE, A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. **Hypertension**, v. 43, n. 5, p. 1011–1016, 2004.

SÁNCHEZ-CASTILLO, C. P.; PICHARDO-ONTIVEROS, E.; LÓPEZ-R, P. Epidemiología de la obesidad. **Gaceta Médica de México**, v. 140, n. 2, p. 3–20, 2004.

SAUTIN, Y. Y. et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. **AJP: Cell Physiology**, v. 293, n. 2, p. C584–C596, 2007.

SIMMONS, R. K. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 600–605, 2010.

SIMONDS, S. E. et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. **Cell**, v. 159, n. 6, p. 1404–1416, 2014.

STORHAUG, H. M. et al. Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: the tromsø study. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 210, 2015.

TROPF, M. et al. Cardiac and metabolic variables in obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1000–1007, 2017.

TRUETT, A. A. et al. Autonomic control of blood pressure and heart rate in obese hypertensive dogs. **American Physiological Society**, v. 363, p. 541–549, 1996.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 147, 2012.

UNGER, R. H.; SCHERER, P. E. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 21, p. 345–352, 2010.

VANĚČKOVÁ, I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 3, p. R63–R78, 2014.

VERKEST, K. R. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence? **The Veterinary Journal**, v. 199, n. 1, p. 24–30, 2014.

VIAZZI, F. et al. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk novelty and significance. **Hypertension**, v. 67, n. 5, p. 934–940, 2016.

WEETH, L. P. Other risks/possible benefits of obesity. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 843–853, 2016.

WEHBERG, K. E. et al. Baroreflex sensitivity in the canine model of obesity-induced hypertension. **The American Physiological Society**, v. 363, p. 981–985, 1990.

World Health Organization, WHO. **Obesity and overweight**. Media centre, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 9 maio 2017.

XIE, J. X.; HAYEK, S. S. Is it time to find a role for uric acid levels in the prevention and management of hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 1, p. 16–18, 2017.

ZHANG, Z. et al. Renal simplicity denervation reduces blood pressure and renal injuries in an obesity-induced hypertension dog model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 2016. DOI: 10.1111/1440-1681.12661.

Capítulo 2

Associação da Hiperinsulinemia e Hiperuricemia na Hipertensão de Cães Obesos

T.C. Valadares²⁻³, A.M. Bosco², D.J. Hoffmann², M.G. Marques², W.L. Ferreira¹, P.C. Ciarlini¹

CONTEXTO

Na obesidade humana a hipertensão arterial tem como fatores de risco a hiperinsulinemia e a hiperuricemia. O aumento da concentração de ácido úrico, causado pela hiperinsulinemia, leva ao remodelamento e resistência vascular com consequente hipertensão. A hiperinsulinemia ocorre em cães obesos, entretanto a relação entre esta alteração, a hiperuricemia e a hipertensão arterial ainda não foi estabelecida. Nesse sentido investigamos a hipótese de que ocorre hipertensão arterial em cães obesos e de que a maior concentração plasmática de ácido úrico e de insulina esteja relacionada com essa elevação da pressão arterial.

METODOLOGIA

Foi aferida a pressão arterial sistólica (PAS), a concentração plasmática de ácido úrico e insulina de 57 cães adultos agrupados de acordo com o escore de condição corporal (ECC): controle (ECC 4 ou 5), sobrepeso (ECC 6 ou 7) e obeso (8 ou 9).

³Correspondência: taivaladares@yahoo.com.br

¹Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal

² Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

Faculdade de Medicina Veterinária

Universidade Estadual Paulista-UNESP,

Araçatuba, São Paulo, Brasil

RESULTADOS

A PAS e as concentrações plasmáticas de insulina e ácido úrico dos cães obesos foram significativamente maiores comparado aos cães com sobrepeso e controle ($P<0,05$). Houve correlação positiva entre a PAS e as concentrações plasmáticas de insulina ($r=0,457$; $P=0,01$) e ácido úrico ($r=0,550$; $P<0,01$).

CONCLUSÃO

A hiperinsulinemia e hiperuricemia estão associadas e contribuem para a hipertensão de cães obesos.

Palavras-chave: obesidade, pressão sanguínea, ácido úrico, insulina.

1 Introdução

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2016) como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que resulta em prejuízo para a saúde, sendo considerada uma das mais prevalentes doenças crônicas de cães, chegando a 59,3% em algumas populações (LARSEN; VILLAVARDE, 2016).

A condição inflamatória crônica predispõe os cães a doenças ortopédicas, resistência à insulina, disfunções pulmonares, doenças dermatológicas não alérgicas, a alguns tipos de neoplasias entre outras inúmeras enfermidades (WEETH, 2016). A hipertensão arterial associada à obesidade ocorre em humanos, e pode levar o indivíduo à morte devido a ocorrência de acidente vascular cerebral e infarto (SIMONDS et al., 2014; VERKEST, 2014). Em cães esta associação não está comprovada e é controversa. Há relato de que a pressão arterial diminui com a perda de peso (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012), porém em outro estudo a obesidade não foi relacionada como fator de risco para que cães desenvolvam hipertensão (PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015). Além disso, a obesidade já foi indicada por causar apenas um pequeno efeito no aumento da pressão arterial (BROWN et al., 2007).

Em humanos obesos a hipertensão arterial é multifatorial e dentre os principais mecanismos estão a retenção de sódio, a hiperinsulinemia, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a estimulação do sistema nervoso simpático, níveis anormais de certas adipocinas, como leptina ou citocinas que atuam no endotélio vascular (VANĚČKOVÁ et al., 2014).

O aumento da insulina ocorre na obesidade canina (LUND et al., 2006; VERKEST, 2014) e tem sido considerado uma das principais causas da hipertensão em humanos obesos (SIMMONS et al., 2010; VANĚČKOVÁ et al., 2014). Acredita-se que a hiperinsulinemia e a hipertensão estejam associadas a hiperuricemia (LIPPI et al., 2008). A maior concentração de insulina causa retenção de sódio e consequente diminuição da excreção de ácido úrico (MUSCELLI et al., 1996).

O ácido úrico é considerado um importante antioxidante plasmático, capaz de proteger o organismo dos efeitos deletérios do estresse oxidativo em inúmeros sistemas e órgãos, nesse sentido o aumento desse metabólito sempre foi entendido como algo positivo (GLANTZOUNIS et al., 2005; SAUTIN et al., 2007). Entretanto, quando ocorre excesso os antioxidantes podem funcionar como pró-oxidantes e apresentar efeito deletério (PATTERSON et al., 2003). Há relatos de que o aumento sérico de ácido úrico dobre o risco de ocorrência de injúrias renais, microalbuminúria (STORHAUG et al., 2015), esteja relacionado a hipertensão resistente (MAZZA et al., 2017), a doenças cardiovasculares (LIPPI et al., 2008) e piore a resistência a insulina (NAKAGAWA et al., 2005).

Recentemente foi relatado um novo mecanismo, onde a resistência vascular pode ser explicada pela inflamação causada pelo acúmulo de ácido úrico no tecido vascular, que leva a formação de hidróperóxido de urato, substância com efeitos pró-oxidantes e pró-inflamatórios (CARVALHO et al., 2017).

Nesse sentido foi realizado um estudo transversal estratificado conforme o ECC a fim de investigar a hipótese de que a hipertensão ocorre em

cães obesos e que o aumento das concentrações plasmáticas de ácido úrico e insulina estão associados e contribuem para a elevação da pressão arterial.

2 Metodologia

De acordo com os princípios éticos em uso de animais do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual Paulista (Protocolo FOA - N° 2014/01343), foi realizado um estudo observacional transversal para comparar e associar a PAS, a concentração plasmática de insulina e ácido úrico de cães com peso ideal (controle), com sobrepeso e obesos.

2.1 Seleção dos animais

Foram selecionados 57 cães adultos de diferentes raças, gênero e escore de condição corporal (ECC) de Laflamme (1997) (Tabela 1). Todos os animais foram submetidos a anamnese, exame físico geral e avaliação laboratorial (hemograma completo, exame de urina tipo I, concentração plasmática de proteína total, albumina, bilirrubina total, fosfatase alcalina (FA), gama-glutamilttransferase (GGT), ácido úrico, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ureia, creatinina, cálcio, fósforo, glicose, colesterol total, triglicerídeos e insulina). O grupo controle (n=15) foi constituído de cães com ECC 4 ou 5, o grupo sobrepeso (n=21) por cães com ECC 6 ou 7 e grupo obeso (n=21) por cães com ECC 8 ou 9.

Animais suspeitos de apresentarem doenças associadas à obesidade canina relatadas por German (2006) ou recentemente tratados com medicamentos que influenciam na obesidade (acetato de megestrol, cortisona, fenobarbital e a primidona) e na pressão arterial (inibidor da ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina, etc) não foram incluídos no estudo. Foram excluídos do estudo animais soro positivos para leishmaniose visceral pelo método ELISA (LIMA et al., 2003).

Tabela 1- Caracterização dos grupos conforme escore de condição corporal (ECC): controle (ECC 4 ou 5), sobrepeso (ECC 6 ou 7) e obeso (ECC 8 ou 9)

Características	Controle		Sobrepeso		Obeso	
	(n=15)	%	(n=21)	%	(n=21)	%
Gênero						
Fêmea	9	60,00	13	69,23	15	71,43
Macho	6	40,00	8	30,77	6	28,57
Estado Reprodutivo						
Castrado/esterilizada	6	40,00	12	56,41	14	66,67
Não Castrado/esterilizada	9	60,00	9	43,59	7	33,33
Faixa etária (anos)						
média ± d.p.	4,73 ± 3,92		6,33 ± 2,35		6,48 ± 3,06	
1 - 6 anos	10	66,67	9	48,72	10	47,62
> 6 anos	5	33,33	12	51,28	11	52,38
Raça						
SRD	5	33,33	5	23,81	9	42,86
Poodle	3	20,00	3	14,29	3	14,29
Labrador	0	0,00	3	14,29	1	4,76
Pug	0	0,00	1	4,76	3	14,29
Daschound	0	0,00	1	4,76	2	9,52
Maltês	2	13,33	1	4,76	0	0,00
Outros	5	33,33	7	33,33	3	14,29
Peso (kg)						
média ± d.p.	12,17 ± 14,53		14,99 ± 11,61		13,63 ± 9,31	

Abreviações: d.p., desvio padrão; SRD, sem raça definida

2.2 Colheita das amostras e análises laboratoriais

Após um jejum alimentar de 12 horas, 10 mililitros de sangue total foram colhidos de cada animal por punção da veia jugular, sendo 9 mL acondicionados em tubos heparinizados para obtenção de plasma para análises bioquímicas. O restante do sangue foi acondicionado em tubo com EDTA- Na_2 para realização do hemograma. As amostras foram acondicionadas a -80°C até o momento das análises.

O hemograma foi realizado em contador automatizado (BC-2800Vet, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Nanshan, China). A urina foi colhida por cistocentese ou cateterismo para realização do exame de urina tipo I. A densidade urinária foi obtida por refratometria, o exame químico foi realizado utilizando tiras reagentes comerciais (Combur10 test®, Roche, Mannheim, Germany) e a análise do sedimento foi realizada segundo recomendações de Osborne et al. (1995).

As análises bioquímicas plasmáticas foram realizadas em espectrofotômetro automatizado (BS 200, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Nanshan, China), conforme orientação do fabricante e utilizando reagentes comerciais (Biosystems, Barcelona, Spain). Foi determinado o teor de proteína plasmática total (método do biureto); albumina (método do verde de bromocresol); bilirrubina total (método sulfanílico diazotado); FA (método dietanolamina); GGT (método enzimático UV urease/glutamato desidrogenase); ácido úrico (método enzimático uricase/peroxidase); ALT e AST (método cinético IFCC); ureia (método enzimático UV urease/glutamato desidrogenase); creatinina (método cinético do picrato alcalino); cálcio total (método colorimétrico da cresolftaleína complexona), fósforo inorgânico (método colorimétrico do molibdato); glicose (método enzimático glicose oxidase/peroxidase); colesterol (método enzimático colesterol oxidase/peroxidase) e triglicerídeos (método do glicerol fosfato oxidase/peroxidase).

A concentração plasmática de insulina foi determinada conforme Öberg et al. (2011) utilizando-se reagente comercial ELISA espécie-específico

(ELISA; Mercodia AB, Uppsala, Sweden) com auxílio de uma leitora automática de microplacas de 96 poços (Robonik, Elisa Plate Analyser, India) e absorvância 450 nm.

2.3 Aferição da pressão arterial sistólica (PAS)

A PAS foi mensurada de acordo com as recomendações internacionais, utilizando-se Doppler ultrassonográfico Parks Model 811-B (BROWN et al., 2007). Cada animal foi mantido por 10 minutos em local calmo para que ocorresse adaptação. Após esse período, a média de cinco a sete aferições foi calculada, sendo que valores com variação acima de 20% foram descartados. Os animais que mantiveram-se agitados no momento da aferição foram excluídos do estudo.

2.4 Análise estatística

Após os estudos das distribuições das variáveis quanto à normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (Teste Bartlett), para calcular a significância das diferenças entre os grupos experimentais foi empregado o teste Kruskal-Wallis com pós teste Dunn para a variável ácido úrico e o teste de ANOVA com pós teste Tukey para as demais variáveis.

Para as variáveis paramétricas foi determinado o coeficiente de Pearson e para o ácido úrico o coeficiente de Spearman. Para a determinação da frequência de cães com hiperinsulinemia e hiperuricemia, foi calculado o limite superior do intervalo de confiança (95%) dos cães controle. Odds ratio (OR) foi calculado pelo método Baptista-Pik após confirmada a associação das variáveis pelo teste exato de Fisher.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com auxílio de um programa computacional (GraphPad software, versão 7.0, 2016), sendo considerado significativo $p\text{-valor} < 0,05$ e nestes casos foram calculados o valor beta (β) e poder do teste ($1-\beta$).

3 Resultados

Tabela 2- Média $\pm$ desvio padrão do perfil hematológico, bioquímico plasmático e urinário de cães conforme escore de condição corporal (ECC): controle (ECC 4 ou 5), sobrepeso (ECC 6 ou 7) e obeso (ECC 8 ou 9)

Exames laboratoriais	Controle	Sobrepeso	Obeso
	(n=15)	(n=21)	(n=21)
Hemograma			
Hematócrito (%)	46,93 $\pm$ 4,32	47,77 $\pm$ 12,31	49,66 $\pm$ 3,89
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	6,60 $\pm$ 0,65	6,98 $\pm$ 0,92	6,94 $\pm$ 0,46
Hemoglobina (g/dL)	15,97 $\pm$ 1,89	17,33 $\pm$ 2,28	16,69 $\pm$ 2,67
VCM (fL)	71,56 $\pm$ 3,04	72,22 $\pm$ 3,49	71,06 $\pm$ 2,99
CHCM (%)	33,72 $\pm$ 1,44	34,09 $\pm$ 2,16	34,55 $\pm$ 1,23
Leucócitos totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9,79 $\pm$ 1,96	12,95 $\pm$ 11,77	11,98 $\pm$ 3,91
Bioquímica plasmática			
ALT (UI/L)	38,93 $\pm$ 12,39	48,44 $\pm$ 38,33	65,44 $\pm$ 40,67
AST (UI/L)	28,72 $\pm$ 7,52	27,52 $\pm$ 9,74	30,79 $\pm$ 6,31
Colesterol (mmol/L)	5,03 $\pm$ 1,85	4,50 $\pm$ 1,21	5,80 $\pm$ 1,77
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	111,80 $\pm$ 31,50	97,27 $\pm$ 21,61	88,54 $\pm$ 25,32
Glicose (mmol/L)	5,26 $\pm$ 0,88	5,56 $\pm$ 0,71	5,60 $\pm$ 0,79
Proteína total (g/L)	65,37 $\pm$ 4,84	62,36 $\pm$ 6,69	67,3 $\pm$ 15,94
Ureia (mmol/L)	6,57 $\pm$ 2,60	5,372 $\pm$ 1,80	5,673 $\pm$ 2,41
FA (UI/L)	43,17 $\pm$ 20,42	63,41 $\pm$ 58,33	73,84 $\pm$ 66,21
Triglicerídeos (mmol/L)*	0,64 $\pm$ 0,24 ^a	0,79 $\pm$ 0,39 ^a	1,67 $\pm$ 1,07 ^b
Cálcio (mmol/L)	2,37 $\pm$ 0,19	2,26 $\pm$ 0,28	2,49 $\pm$ 1,15
Fósforo (mmol/L)	1,16 $\pm$ 0,33	0,96 $\pm$ 0,42	1,08 $\pm$ 0,28
Albumina (g/L)	31,25 $\pm$ 2,59	31,22 $\pm$ 4,64	33,50 $\pm$ 3,57
Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	10,20 $\pm$ 4,17	11,23 $\pm$ 4,37	12,54 $\pm$ 4,67
GGT (UI/L)	4,92 $\pm$ 1,90	4,11 $\pm$ 2,33	3,99 $\pm$ 2,03
Urinálise			
Densidade urinária	1,032 $\pm$ 0,01	1,039 $\pm$ 0,01	1,033 $\pm$ 0,01

*P<0,05, letras diferentes indicam diferença significativa

O grupo controle expressou valores de hemograma (JAIN, 1993) e perfil bioquímico (KANEKO et al., 1998) dentro da normalidade para a espécie canina (Tabela 2).

Não houve diferença significativa entre gênero, idade e condição reprodutiva em relação a pressão arterial, concentração plasmática de ácido úrico e de insulina.

A PAS dos cães obesos foi maior do que a dos demais grupos (Figura 1a), havendo correlação com o ECC (Figura 1b). Conforme os critérios de Brown et al. (2007), a hipertensão (>150 mmHg) ocorreu na maioria dos cães obesos (81%), em 33% dos cães com sobrepeso e em apenas 6% do controle. A hipertensão foi associada à obesidade e a chance de ocorrência de hipertensão arterial nos cães obesos foi quase quatro vezes maior (OR: 3,967; IC 95%, 1,10 - 12,13, $P < 0,01$).

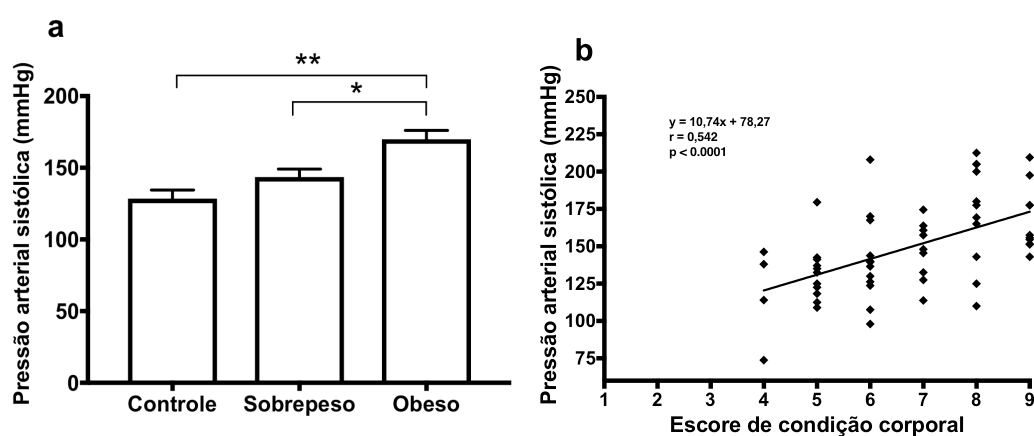


FIGURA 1- (a) Média e erro padrão da média da Pressão arterial sistólica (PAS) de acordo com o escore de condição corporal (ECC): controle (ECC 4 ou 5), sobrepeso (ECC 6 ou 7) e obeso (ECC 8 ou 9). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ e $1-\beta = 81,73\%$ (b) Correlação entre a PAS média e o escore de condição corporal.

Comparada aos cães controle e sobrepeso, a insulina plasmática dos cães obesos foi maior (Figura 2a) e este aumento da insulina teve correlação positiva com o ECC ($r=0,390$ $P=0,01$) e com a PAS ($r=0,457$ $P<0,01$). Apesar desse aumento de insulina, a concentração de glicose não diferiu entre os grupos (Tabela 2).

O ácido úrico plasmático dos cães obesos foi maior do que dos demais grupos (Figura 2b) e este aumento teve correlação com o ECC ($r=0,449$ $P<0,01$) e com a insulina plasmática ($r=0,550$ $P<0,01$).

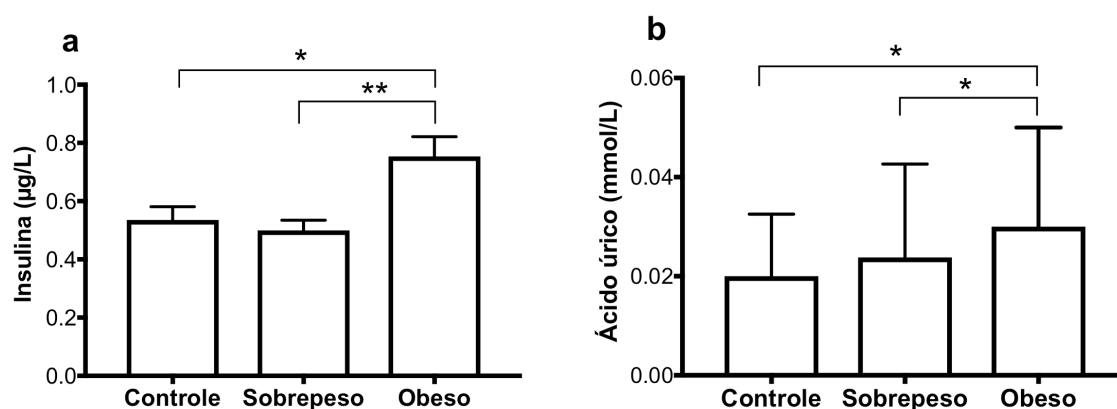


FIGURA 2- (a) Média e erro padrão da média da insulina plasmática. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, $1-\beta=87,00\%$. (b) Mediana e intervalo de confiança 95% da concentração plasmática de ácido úrico de acordo com o escore de condição corporal (ECC): controle (ECC 4 ou 5), sobrepeso (ECC 6 ou 7) e obeso (ECC 8 ou 9). * $P<0,05$, $1-\beta=55,53\%$.

Houve associação da concentração plasmática de insulina com a PAS e com o ácido úrico plasmático. Em cães com insulina plasmática acima do limite superior, a chance de ocorrer hiperuricemia foi seis vezes maior (OR: 6,4, IC 95%, 1,42 - 26,32, $P=0,02$) e de hipertensão quase 13 vezes maior (OR: 12,83, IC 95%, 2,252 - 65,57, $P<0,01$).

4 Discussão

Os estudos sobre a hipertensão arterial em cães naturalmente obesos são escassos e contraditórios (PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012; VERKEST, 2014). Muitas das divergências sobre o efeito da obesidade na hipertensão canina, provavelmente são resultantes da não padronização dos estudos quanto a avaliação e classificação do grau de obesidade, heterogeneidade quanto ao grau de obesidade dos cães selecionados e emprego de diferentes metodologias de mensuração da pressão arterial. O aumento da pressão arterial não foi observado em um grupo constituído de 102 cães com sobrepeso somados a apenas 37 obesos (PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015). Diferentemente, no presente estudo houve a preocupação de mensurar a pressão arterial dos cães conforme o seu ECC, o que permitiu confirmar que o aumento da PAS é proporcional ao grau de obesidade (Figura 1a), o que está de acordo com Tvarijonaviciute et al. (2012). Além de comprovar que a PAS dos cães obesos é maior, provavelmente pela primeira vez, foi possível estabelecer uma correlação positiva entre o ECC e o aumento da pressão sistólica (Figura 1b).

Revisão sobre os mecanismos envolvidos na síndrome metabólica sugere que, em cães, o efeito da obesidade sobre a pressão arterial é questionável e mínimo, não oferecendo risco de danos a órgãos alvo (VERKEST, 2014). Diferentemente, no presente estudo a hipertensão ocorreu na maioria dos cães obesos (81%) e foi estimado que 4 de cada 5 cães obesos tornam-se hipertensos. De acordo com a classificação de risco de danos a órgãos alvo, os graus de hipertensão verificados nos cães obesos estudados pertencem majoritariamente (57%) às categorias III (risco moderado) ou IV (risco grave) (BROWN et al., 2007). Estudos longitudinais prospectivos necessitam ser realizados a fim de estimar a taxa de risco das complicações associadas a hipertensão arterial dos cães obesos.

Em humanos, porém não em cães, os mecanismos fisiopatológicos, a relação entre a hipertensão arterial e a obesidade são

múltiplos e estão bem definidos (SIMMONS et al., 2010; VANĚČKOVÁ et al., 2014), tendo como principais determinantes a retenção de sódio e a resistência vascular periférica (VERKEST, 2014).

A hiperinsulinemia em humanos obesos é um importante fator no mecanismo para o desenvolvimento da hipertensão arterial (HALL et al., 2004; REAVEN, 2006). Nós confirmamos que em cães obesos também ocorre aumento da insulina plasmática (Figura 2a), conforme já relatado em estudos anteriores (VERKEST et al., 2011a, 2011b). Assim como já havia sido descrito em humanos, no presente estudo foi possível estabelecer uma correlação positiva entre o aumento da insulina plasmática e pressão arterial (HALL et al., 2004; REAVEN, 2006). Um achado interessante foi que a chance de ser hipertenso foi quase 13 vezes maior nos cães com insulina plasmática acima do limite superior. Neste estudo transversal foi comprovada esta associação, entretanto seria importante calcular a taxa de risco de hipertensão arterial em cães com hiperinsulinemia em estudos longitudinais para melhor avaliar o impacto dessa alteração na obesidade canina.

Como em humanos, é provável que a causa da hipertensão verificada nos cães obesos também seja multifatorial e não se restrinja a maior concentração de insulina. A hiperuricemia tem sido considerada um fator de risco para hipertensão arterial em humanos (FANG; ALDERMAN, 2000; MAZZA et al., 2017) e ratos (MAZZALI et al., 2001) e parece estar relacionada a hiperinsulinemia (FANG; ALDERMAN, 2000; LIPPI et al., 2008). Colaborando com esta hipótese, verificamos que a concentração plasmática de ácido úrico foi significativamente maior nos cães obesos (Figura 2b) e que há uma correlação positiva e associação entre a concentração deste composto e a insulina plasmática. Sendo que a chance de hiperuricemia é 6 vezes maior em cães obesos com insulina plasmática acima do limite superior.

É sabido que o aumento da reabsorção tubular de sódio causado pela hiperinsulinemia, acarreta na diminuição da excreção de ácido úrico (CAPPUCCIO et al., 1993; MUSCELLI et al., 1996; QUINONES GALVAN et al., 1995). A insulina além de aumentar a atividade do sistema nervoso simpático,

ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando a retenção de sódio, o que leva a um desbalanço hídrico-eletrolítico acarretando a diminuição da excreção de ácido úrico devido a alteração da osmolaridade (MUSCELLI et al., 1996). No tecido vascular peroxidases pró-inflamatórias reagem com o ácido úrico e o peróxido de hidrogênio, gerando o oxidante hidroperóxido de urato, a inflamação causada por esse oxidante aumenta a resistência vascular resultando em hipertensão (CARVALHO et al., 2017; MAZZA et al., 2017).

Concluimos que essa é uma das primeiras evidências de que a hiperinsulinemia e a hiperuricemia contribuem para a hipertensão de cães obesos. Acreditamos que além do aumento da concentração de insulina e ácido úrico, muito provavelmente outros fatores não avaliados no presente estudo contribuem para o desenvolvimento da hipertensão em cães. Este estudo é um ponto de partida para futuras investigações sobre os mecanismos envolvidos na hipertensão dos cães obesos. Podemos considerar que os resultados obtidos servem também de alerta para a importância de prevenir e controlar a obesidade canina, evitando a hipertensão e outras complicações clínicas.

5 Agradecimento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento do projeto (Proc. 2014/20662-0).

REFERÊNCIAS

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 542–558, 2007.

CAPPUCCIO, F. P. et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. **JAMA : the Journal of the American Medical Association**, v. 270, n. 3, p. 354–9, 1993.

CARVALHO, L. A. C. et al. Urate hydroperoxide oxidizes human peroxiredoxin 1 and peroxiredoxin 2. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 292, p. 8705–8715, 2017.

FANG, J.; ALDERMAN, M. H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 18, p. 2404, 2000.

GERMAN, A. J. The WALTHAM International nutritional sciences symposia: the growing problem of obesity in dogs and cats. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940–1946, 2006.

GLANTZOUNIS, G. et al. Uric acid and oxidative stress. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 32, p. 4145–4151, 2005.

HALL, J. E. et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? **Advances in Renal Replacement Therapy**, v. 11, n. 1, p. 41–54, 2004.

JAIN, N. C. Comparative hematology of common domestic animals. In: JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. Cap.2, p. 19-53.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. (Ed.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic Press, 2008.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, v. 22, p. 10–15, 1997.

LARSEN, J. A.; VILLAVERDE, C. Scope of the problem and perception by owners and veterinarians. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 761–772, 2016.

LIMA, V. M. F. et al. Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 4, p. 485–489, 2003.

LIPPI, G. et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 392, n. 1–2, p. 1–7, 2008.

LUND, E. M. et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 177–186, 2006.

MAZZA, A. et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 590–594, 2017.

MAZZALI, M. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1101–1106, 2001.

MUSCELLI, E. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 9, n.8, p. 746–752, 1996.

NAKAGAWA, T. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. **AJP: Renal Physiology**, v. 290, n. 3, p. 625–631, 2005.

ÖBERG, J.; FALL, T.; LILLIEHÖÖK, I. Validation of a species-optimized enzyme-linked immunosorbent assay for determination of serum concentrations of insulin in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 1, p. 66–73, 2011.

OSBORNE, C. A. et al. A Clinic's analysis of urinalysis. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. (Ed.). **Canine and feline nephrology and urology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p.136-210.

PATTERSON, R. A.; HORSLEY, E. T. M.; LEAKE, D. S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL. **Journal of Lipid Research**, v. 44, n. 3, p. 512–521, 2003.

PÉREZ-SÁNCHEZ, A. P. et al. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 39, n. 1, p. 45–51, 2015.

QUINONES GALVAN, A. et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. **American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism**, v. 268, p. 1-5, 1995.

REAVEN, G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, p. 1237–1247, 2006.

SAUTIN, Y. Y. et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. **AJP: Cell Physiology**, v. 293, n. 2, p. 584–596, 2007.

SIMMONS, R. K. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 600–605, 2010.

SIMONDS, S. E. et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. **Cell**, v. 159, n. 6, p. 1404–1416, 2014.

STORHAUG, H. M. et al. Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: the tromsø study. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 210, 2015.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 147, 2012.

VANĚČKOVÁ, I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 3, p. 63–78, 2014.

VERKEST, K. R. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence? **The Veterinary Journal**, v. 199, n. 1, p. 24–30, 2014.

VERKEST, K. R. et al. Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: Assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 41, n. 1, p. 24–34, 2011a.

VERKEST, K. R. et al. Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 3, p. 357–366, 2011b.

WEETH, L. P. Other risks/possible benefits of obesity. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 843–853, 2016.

World Health Organization, WHO. **Obesity and overweight**. Media centre, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>> Acesso em: 9 maio 2017.