



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA- UESB
DEPARTAMENTO DE SAÚDE - DS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
NÍVEL MESTRADO ACADÊMICO**

RAFAEL DA SILVA PASSOS

**ÁCIDO ÚRICO SÉRICO COMO MARCADOR DE ALTERAÇÕES
CARDIOMETABÓLICAS EM IDOSOS**

**JEQUIÉ-BA
2019**

RAFAEL DA SILVA PASSOS

**ÁCIDO ÚRICO SÉRICO COMO MARCADOR DE ALTERAÇÕES
CARDIOMETABÓLICAS EM IDOSOS RESIDENTES NA
COMUNIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, área de concentração em Saúde Pública, para apreciação e julgamento da banca examinadora.

Linha de pesquisa: Vigilância à Saúde

Orientador: Prof DSc. Rafael Pereira de Paula

JEQUIÉ-BA

2019

P289a Passos, Rafael da Silva.

Ácido úrico sérico como marcador de alterações cardiometabólicas em idosos / Rafael da Silva Passos.- Jequié, 2019.

62f.

(Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB, sob orientação do Prof. Dsc. Rafael Pereira de Paula)

FOLHA DE APROVAÇÃO

PASSOS, Rafael da Silva. **Ácido úrico sérico como marcador de alterações cardiometabólicas em idosos residentes na comunidade.** 2019. Dissertação [Mestrado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB. Jequié, Bahia.

BANCA EXAMINADORA



Prof. DSc. Rafael Pereira de Paula
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde - UESB
Orientador e Presidente da Banca Examinadora



Profª. DSc. Maria Patrícia Milagres
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB
Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular - UESB



Prof. DSc. Marcos Henrique Fernandes
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde - UESB

Jequié/BA, 29 de Março de 2019.

*Que esse trabalho ajude a colaborar
para a propagação dos princípios que o inspiraram:
Humildade, Dedicção, Solidariedade, Hombridade,
e um amor incondicional pela ciência.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela sabedoria, fortaleza, fé e esperança de cada dia! Agradeço a Nossa Senhora, pela intercessão e companhia nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Erisvaldo e Maria Eufrásio, agradeço pelo amor, educação, apoio, por todos os sacrifícios realizados e por todos os ensinamentos que me foram transmitidos. Louvo a Deus por vossas presenças em minha vida!

À minha irmã, Emanuele, grande companheira de todos os momentos, e de presença primordial em minha vida, agradeço pela inspiração de sempre. Ao irmão que a vida me deu, Rafael, agradeço pelos valorosos conselhos e por todo apoio.

Aos meus avós Antônio e Angelita & Antônio e Joana, agradeço pelo carinho e preocupação para mim dedicados!

A todos os meus tios e tias, primos e primas, pelo apoio fundamental nessa caminhada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Pereira, agradeço pela paciência, imensa dedicação, amor pela pesquisa, e, acima de tudo, pela nossa amizade.

Aos amigos do GPFN, pela parceria, apoio e disponibilidade de sempre, em especial, a Prof. M.Sc. Alinne Oliveira, Prof. M.Sc. Claudineia Araújo, Prof. M.Sc. Vilmary Novaes, Prof. M.Sc. Ludmila Schettino, Prof. M.Sc. Uanderson Pirôpo, David, Jonas, David, Helder, Alice, Ana Maria, Ana Milena, Alberto, Lucio, Mikhail, Ivna, Ícaro, Deyse, Rívia, Larissa, Natalia, Silvânia e Verônica, além de estarem sempre dispostos a colaborar com o crescimento de cada membro do grupo.

Aos amigos, que vibram e torcem com as minhas vitórias, em especial Thalita, Marcel, Maine, Caren. Obrigado por sempre estarem presentes.

Aos idosos de Aiquara-Ba, pela receptividade e carinho.

A todos os colegas da turma, pelos momentos que compartilhamos e construímos conhecimentos, além dos momentos divertidos e agradáveis. Em especial, agradeço

a Kay, Luciano, Katiane e Tasso, por, em uma simples conversa noturna, ajudarem a dar perspectiva aos sonhos de um jovem batalhador.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde - PPGES, pelo conhecimento, colaboração e apoio nesta caminhada.

Ao corpo das Faculdades Unidas de Pesquisa, Ciências e Saúde (FAPEC), agradeço a todos pelo acolhimento e apoio.

Aos meus alunos, agradeço por sempre me ensinarem muito mais do que jamais poderia lhes ensinar.

Aos meus pacientes, agradeço pela confiança e por ajudarem a aumentar ainda mais meu amor pela ciência.

A todos os meus professores, agradeço por contribuírem efetivamente para a minha formação e por incutirem em mim o desejo pelo conhecimento.

Agradeço a Verônica, por todo o amor, paciência, companheirismo de todos os momentos. Muito dessa conquista só foi possível por você!

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a construção deste estudo e para meu crescimento, o meu sincero agradecimento!

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes.”

Isaac Newton

“O justo viverá pela fé.”

Romanos 1, 17b

PASSOS, R. S. **Ácido úrico sérico como marcador de alterações cardiometabólicas em idosos**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, Jequié-BA. 2019

RESUMO

O presente estudo objetivou analisar a influência do ácido úrico sérico como marcador de alterações cardiometabólicas em idosos residentes na comunidade. Trata-se de um estudo epidemiológico transversal de base populacional no município de Aiquara/BA, considerando os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, residentes na área urbana. Foram coletadas informações a partir de um instrumento padronizado de entrevista individual, medidas antropométricas, variabilidade da frequência cardíaca e coleta sanguínea. Além de informações antropométricas, a partir do IMC e da medida de Circunferência de Cintura, indicadores metabólicos como o Índice de Adiposidade Visceral (VAI), o Produto de Acumulação Lipídica (LAP) e a razão triglicerídeos/glicose, assim como informações da Variabilidade da Frequência Cardíaca analisadas a partir do método *Symbolic Analysis*. Para verificar a relação entre as variáveis, foram utilizados o teste T de Student ou o teste de Mann-Whitney, de acordo à distribuição dos dados. Ao analisar as informações da Variabilidade da Frequência Cardíaca, foi possível identificar um desbalanço simpato-vagal dos idosos com níveis elevados de ácido úrico. Considerando os parâmetros cardiometabólicos, identificou-se valores significativamente elevados para os idosos hiperuricêmicos em relação aos com níveis normais de ácido úrico. A partir disso, é possível compreender que a existência de uma relação entre os níveis séricos de ácido úrico e alterações cardiometabólicas significativas em uma população idosa, indicando que o estado hiperurêmico parece estar associado a maiores níveis de adiposidade corporal, predispondo ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, assim como um pior perfil metabólico, sugerindo a existência de distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico.

Palavras-chave: ácido úrico; sistema cardiovascular; variabilidade da frequência cardíaca; metabolismo glicêmico; doenças crônicas não transmissíveis.

PASSOS, R. S. **Serum uric acid as a marker of cardiometabolic alterations in elderly community residents.** 2019. Dissertation [Master's degree]. Post Graduate Program in Nursing and Health, State University of Southwest Bahia (UESB). Jequié, Bahia.

ABSTRACT

The present study aimed to analyze the influence of serum uric acid as a marker of cardiometabolic changes in elderly residents in the community. This is a cross-sectional population-based epidemiological study in the municipality of Aiquara / BA, considering individuals aged 60 years or over, living in the urban area. Information was collected from a standardized individual interview instrument, anthropometric measurements, heart rate variability and blood collection. In addition to anthropometric information, from the BMI and the Waist Circumference measurement, metabolic indicators such as the Visceral Adiposity Index, the Lipid Accumulation Product and the triglycerides / glucose ratio, as well as information on the Heart Rate Variability analyzed using the Symbolic Analysis method. To check the relationship between the variables, the Student's t-test or the Mann-Whitney test were used, according to the data distribution. By analyzing the information on Heart Rate Variability, it was possible to identify a sympathetic-vagal imbalance in the elderly with high levels of uric acid. Considering the cardiometabolic parameters, significantly higher values were identified for hyperuricemic elderly compared to those with normal levels of uric acid. From this, it is possible to understand that the existence of a relationship between serum uric acid levels and significant cardiometabolic alterations in an elderly population, indicating that the hyperuricemic state seems to be associated with higher levels of body adiposity, predisposing to the emergence of chronic diseases. non-transmissible, as well as a worse metabolic profile, suggesting the existence of disorders of glucose and lipid metabolism.

Keywords: uric acid; Cardiovascular system; heart rate variability; glycemic metabolism; chronic non-communicable diseases.

SIGLAS

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

MCT - Massa Corporal Total

CCint - Circunferência de Cintura

IMC - Índice de Massa Corporal

LAP - Produto de Acumulação de Lipídios

VAI - Índice de Adiposidade Visceral

TyG - Índice Triglicerídeos/Glicose

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

HDL - lipoproteína de alta densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Ácido úrico: aspectos fisiológicos e fisiopatológicos	17
3.2 Hiperuricemia, adiposidade corporal e distúrbios cardiometabólicos	19
3.3 Controle autônomo do coração e homeostase sistêmica	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Tipo de estudo	22
4.2 Local do estudo	22
4.3 População do estudo	22
4.4 Instrumento e técnica de coleta de dados	23
4.4.1 Variáveis estudadas e categorização	23
4.4.2 Dados da Variabilidade da Frequência Cardíaca	24
4.5 Processamento, apresentação e análise de dados	25
4.6 Questões Éticas	26
5 RESULTADOS	26
Hiperuricemia se associa a um pior controle autônomo do coração em idosos residentes na comunidade.	27
Hiperuricemia se associa a maior adiposidade corporal e pior perfil metabólico em idosos residentes na comunidade	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS GERAIS	54

1 INTRODUÇÃO

As mudanças de vida promovidas pela modernidade alteraram o padrão de adoecimento, sobretudo na tendência ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Em 2015, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) revelou que 36,9% dos brasileiros investigados relataram ao menos uma DCNT, sendo a prevalência autorrelatada de 21,4% para hipertensão e 6,2% para diabetes. (IBGE, 2015; MALTA, SZWARCOWALD, 2015)

A prevalência crescente das DCNT fundamenta a necessidade de ampliar a compreensão acerca dos processos fisiopatológicos e os fatores de risco associados a estas doenças. Dentre os fatores de risco mais conhecidos, é possível citar: idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, hábito tabágico, obesidade, diabetes e estilo de vida sedentário. No entanto, existe o interesse em identificar novos fatores de risco, que sejam custo-efetivos e que consigam prever de forma mais precoce possível o desenvolvimento das DCNT. Dentre os fatores de risco que têm ganhado relevância está o nível sérico de ácido úrico.

A hiperuricemia apresenta uma relação com o desenvolvimento de hipertensão (FEIG, 2012), doenças cardiovasculares (CAPUANO et al, 2016) e diabetes (KODAMA et al, 2009), de modo que a relação entre a os níveis elevados de ácido úrico e o risco cardiovascular é cada vez mais clara, o que é reforçado por revisões sistemáticas (KIM et al, 2010; LI et al, 2014).

Dentro dos principais fatores de risco cardiovascular e no espectro das DCNT, é importante levar em consideração o desenvolvimento de alterações antropométricas, sobretudo a obesidade central (i.e., visceral), os quais representam por si só o depósito ectópico de lipídeos, o que, por sua vez, predispõe o desenvolvimento de lipotoxicidade (BICKERTON et al., 2007; DU et al., 2014). Esta condição é crucial no desenvolvimento de resistência à insulina, o que leva a instalação de um quadro de distúrbio do metabolismo glicídico, com acúmulo de glicose plasmática e por fim um quadro de glicotoxicidade (DU et al., 2014).

A manutenção de um status pró-oxidante e pró-inflamatório sistêmico em decorrência de elevadas concentrações plasmáticas de ácido úrico, é reportada com um mecanismo importante no desenvolvimento de disfunção de adipócitos e, por consequência, de resistência à insulina. Adicionalmente, um status pro-oxidante e pro-

inflamatório sistêmico também pode impactar negativamente no controle do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular (CACHOFEIRO et al, 2008; SITI et al, 2015).

Dentro do contexto da avaliação da saúde cardiovascular, a medida da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem ganhado destaque como uma ferramenta não invasiva e útil para este fim. Esse método não-invasivo de avaliação do SNA permite, através de parâmetros específicos, identificar desequilíbrios na modulação exercida pelo SNA, de modo particular a atividade parassimpática diminuída tem sido associada a diversas condições cardiovasculares (THAYER et al, 2010) e musculoesqueléticas (FREITAS et al, 2018) desfavoráveis.

Os parâmetros obtidos na análise da VFC têm sido considerados indicadores de homeostase sistêmica (SCHEFF et al, 2014), sendo identificado que alterações de parâmetros bioquímicos do sangue se associam a piores índices de VFC, o que por sua vez é relacionado a maior risco cardiovascular (SCHUSTER et al, 2016).

Hiperglicemia, dislipidemias, hipertrigliceridemia, aumento de indicadores de estresse oxidativo são fatores que reconhecidamente influenciam a VFC (FADAEE et al, 2016), no entanto, a influência da concentração sérica de ácido úrico sobre a VFC não tem sido investigada especialmente em populações idosas, apesar de ser apontado como um indicador de risco cardiovascular em populações de adultos jovens (THAYER et al, 2010).

Identificar uma possível relação entre alterações no ácido úrico e alterações no metabolismo lipídico, glicídico, no funcionamento do sistema cardiovascular e na composição corporal pode trazer significativos benefícios para o sistema de saúde, considerando que esse método apresenta um melhor custo-benefício quando comparado a outros métodos utilizados para a triagem de alterações cardiometabólicas.

2 OBJETIVOS

Analisar a influência da hiperuricemia como marcador de alterações cardiometabólicas em idosos.

Comparar parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca, indicadores de adiposidade corporal e de disfunção cardiometabólica em idosos com concentração sérica de ácido úrico normal e com hiperuricemia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Ácido úrico: aspectos fisiológicos e fisiopatológicos

O ácido úrico é um ácido fraco, que é produzido no fígado, músculos e intestinos. (HEIDIGER et al, 2005). Atualmente, já se sabe que este ácido apresenta uma relação importante com o acúmulo de gordura e, conseqüentemente, o desenvolvimento de diversas condições patológicas, como hipertensão, diabetes e vários distúrbios cardiometabólicos. Compreender os aspectos fisiológicos e fisiopatológicos do processo da hiperuricemia é fundamental para melhor intervir em tais relações.

O ácido úrico é um produto final do catabolismo das purinas, a partir da quebra da Xantina, que ocorre pela ação da enzima Xantina Oxidase (MAUIOLO et al, 2015). A maior parte deste ácido presente no corpo se encontra na forma de urato, que é o sal do ácido úrico. O urato pode se acumular em diversas partes do corpo, sobretudo no fígado e extremidades, na forma de cristais, sendo este acúmulo de cristais de urato nas articulações distais um dos principais sinais clínicos da condição clínica denominada Gota (SHIOZAWA et al, 2017).

Uma vez que o metabolismo das purinas é finalizado, o mesmo é filtrado livremente no glomérulo em função do fluxo sanguíneo renal, sendo que, 99% é reabsorvido no túbulo proximal, havendo ainda secreção em nível do túbulo distal e nova reabsorção pós-secreção (VERDECCHIA et al, 2000). Cada um desses processos é mediado por transportadores específicos, cuja disponibilidade é de suma importância para o controle das concentrações séricas do ácido úrico (XU et al, 2017)

Os transportadores do ácido úrico são divididos em duas categorias: transportadores de reabsorção de urato e transportadores de excreção de urato (XU et al, 2017). Dentre os transportadores de reabsorção de urato, se destacam o transportador de urato tipo 1, conhecido como URAT1 (proteína SLC22A12) (ENOMOTO et al, 2002) e o transportador de glicose 9, conhecido como GLUT9 (proteína SLC2A9) (VITART et al, 2008). Além disso, o transportador ABCG2 também apresenta significativa importância (CLEOPHAS et al, 2017).

O transportador URAT1 (proteína SLC22A12) se localiza no lado apical das células do túbulo proximal renal (ANZAI et al, 2008), sendo um transportador ativado por voltagem, que consegue reabsorver ácido úrico filtrado no glomérulo de forma eficiente (HEDIGER et al, 2005). Apesar da importância desse transportador para a reabsorção de urato, o URAT1 não apresenta associação com a hiperuricemia em populações de brancos e negros (BHATNAGAR et al, 2016).

Em situações nas quais o URAT1 funcional esteja ausente, ocorrem níveis mais baixos de urato no sangue e mais altos níveis urinários, o que contribui para a litíase renal (HEIDIGER et al, 2005). Além disso, alguns estudos apontam uma relação entre tal transportador e o estrogênio (NICHOLLS et al, 1973; HOSOYAMADA et al, 2004).

O GLUT9 (proteína SLC2A9) foi inicialmente identificado como um transportador de glicose, mas, sabe-se que o mesmo também auxilia no transporte de ácido úrico. Caulifeld et al (2008) demonstrou que o GLUT9 é capaz de mediar o fluxo de urato em uma taxa elevada e de forma mais rápida do que ocorre no transporte facilitado tanto da glicose quanto da frutose.

Existe uma relação importante entre a glicosúria que aparece na diabetes e esse transportador, considerando que a saturação do transporte de glicose, juntamente com a incapacidade do sistema de reabsorção de ácido úrico, justifica o fato de que pacientes diabéticos com glicosúria apresentam baixa prevalência de hiperuricemia (ANDRADE et al, 2014; CHINO et al, 2014).

O transportador ABCG2 é importante para regular a secreção de urato no túbulo proximal e intestino (MANDAL, MOUNT, 2015). Esse transportador é expressado na membrana apical das células do túbulo proximal do rim, e é responsável pelo transporte de diversas substâncias, endógenas e exógenas (HULS et al, 2008). Um polimorfismo na expressão desse transportador pode levar ao acontecimento de hiperuricemia, por prejudicar o mecanismo de excreção desse transportador (WOODWARD et al, 2013).

Além disso, a expressão de ABCG2 renal parece estar aumentada em homens, em comparação a mulheres, assim como também se encontra aumentada em mulheres após o período de menopausa, o que revela uma relação entre os hormônios sexuais na regulação do transportador ABCG2 (ZHANG et al, 2012).

A compreensão do processo de síntese e transporte do ácido úrico permite que as ações terapêuticas sejam melhor direcionadas para alvos terapêuticos específicos (DOEHNER et al, 2016), bem como permite a compreensão de como a hiperuricemia pode levar ao desenvolvimento de diversas condições patológicas, que podem prejudicar o funcionalmente homeostático do corpo (SUN et al, 2015).

3.2 Hiperuricemia, adiposidade corporal e distúrbios cardiometabólicos

Atualmente, diversos artigos apontam que o acúmulo de ácido úrico se apresenta como um possível fator de risco para o desequilíbrio de diversas variáveis fisiológicas, sobretudo relacionadas a condições como hipertensão (FEIG, 2012), hiperglicemia (LYTVYN et al, 2015), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (KUWABARA et al, 2018), aumento da resistência à insulina (MAZIDI et al, 2018; JOHNSON et al, 2013) e aumento da adiposidade corporal (SEYED-SADJADI et al, 2017).

A partir disso, a identificação da relação entre a hiperuricemia, a adiposidade corporal e os distúrbios cardiometabólicos, considerando a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, permitiria a utilização do ácido úrico como ferramenta para triagem dessas condições, facilitando a detecção precoce desses distúrbios, como já foi sugerido pela Sociedade Europeia de Hipertensão (European Society of Hypertension–European Society of Cardiology, 2003).

Os seres humanos acumulam gordura não apenas no tecido adiposo, mas também no fígado e na circulação (na forma de triglicerídeos). Esse acúmulo de gordura geralmente se manifesta para além do acúmulo de triglicerídeos no sangue, apresentando relação importante com a adiposidade corporal. A relação entre o acúmulo de urato e de lipídios (BARLOW, 1968) já é reconhecida na literatura, assim como a relação entre hipertrigliceridemia e altos níveis de ácido úrico (SALGUEIRO et al, 2014), no entanto, os estudos prévios não tem investigado estas relações em populações compostas exclusivamente por idosos, o que representa um ponto crítico, visto que o envelhecimento acarreta mudanças na composição corporal caracterizadas pela redução da massa muscular e aumento da massa adiposa (HAMER, O'DONOVAN, 2017).

É importante salientar a associação entre a obesidade e a hiperuricemia, tendo em vista que a última geralmente se relaciona a um maior consumo energético e síntese das purinas, que resultam em maior produção de ácido úrico (XU et al, 2017). Também é importante notar que o acúmulo de gordura visceral é geralmente associado a um maior risco cardiovascular em relação à obesidade visceral, o que ocorre por conta da característica mais ativa do tecido adiposo visceral em relação ao tecido subcutâneo, secretando maior quantidade de adipocinas que levam à resistência à insulina, o que culmina em diabetes melitus tipo 2 e hiperinsulinemia (RODRIGUES et al, 2017).

Existe uma relação importante entre hiperuricemia e diabetes tipo 2 (KODAMA et al, 2009), e diversos são os mecanismos apontados para a relação entre o ácido úrico e esse aumento da resistência à insulina. Dentre eles, é possível citar que a presença de ácido úrico nas ilhotas pancreáticas pode induzir inflamação e disfunção dessas células (RONCAL-JIMENEZ et al, 2011), assim como a presença do ácido úrico auxilia no desenvolvimento de resistência à insulina no fígado, principalmente pela indução de stress oxidativo e esteatose hepática, por ter um caráter pró-inflamatório no endotélio vascular (ZHEN & GUI, 2017) e em hepatócitos via indução do stress oxidativo (SPIGA et al, 2017).

A partir de tais informações, é possível compreender que a hiperuricemia é capaz não apenas de ser um preditor de condições como diabetes, morbidade e mortalidade cardiovascular, como também um fator comum em diversos distúrbios cardiometabólicos, como obesidade, síndrome metabólica e alterações do metabolismo de glicose (FLORENTINO et al, 2018).

3.3 Controle autônomo do coração e homeostase sistêmica

O Sistema Nervoso Autônomo é dividido em ramos simpático e parassimpático, sendo que a maioria dos órgãos do nosso corpo é inervada por esses ramos, sendo que o ramo simpático geralmente se associa com a mobilização de energia, enquanto o parassimpático é responsável por realizar funções vegetativas e restauradoras (PORGES, 2011).

Um desequilíbrio dos ramos do SNA pode acontecer tanto por um predomínio da ativação simpática, quanto por uma diminuição da ativação do parassimpático, ou por ambos os fenômenos, e a persistência desse desequilíbrio é associada com diversas condições patológicas, como hipertensão (ERDOGAN et al, 2011, BUZAS et al, 2018), diabetes (SILVA et al, 2016) e distúrbios metabólicos (VELASQUEZ et al, 2017). De fato, o desequilíbrio autônomo (i.e., do SNA) é uma condição comum à hipertensão, diabetes e obesidade (WULSIN et al, 2018).

Uma das formas mais simples de avaliar disfunções no sistema autônomo é através da medida da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), que consiste na avaliação das variações dos intervalos RR dos batimentos cardíacos ao longo do tempo (MALIK et al, 1996). A grande vantagem desse método é a capacidade de avaliar de forma não-invasiva, confiável e reprodutível o funcionamento do SNA, o que permite investigar o funcionamento do SNA em diferentes condições patológicas.

Considerando que existe um corpo crescente na literatura abordando a relação entre a hiperuricemia e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, ainda não está clara a relação dos níveis elevados de ácido úrico com o tônus autônomo (KUNIKULLAYA et al, 2015).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo epidemiológico, transversal, analítico, de base populacional, que é parte da coorte “Condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes em um município de pequeno porte”, iniciada no ano de 2013.

4.2 Local do estudo

Este estudo foi realizado em 2015, no município de Aiquara, que se localiza na região centro-sul do estado da Bahia, com população estimada no ano de 2017 de 4.725 habitantes, sendo 618 habitantes (13% da população total) considerados idosos (IBGE, 2018).

4.3 População do estudo

Foi constituída por todos os habitantes da cidade, de ambos os sexos, com idade superior a 60 anos, residentes na zona urbana do município de Aiquara-BA.

Os idosos foram identificados a partir da listagem de todos os indivíduos cadastrados na única Unidade de Saúde da Família do município, que cobre 100% do município, garantindo o caráter censitário do mesmo.

Foram excluídos do estudo os idosos institucionalizados, os que não forem encontrados após três tentativas de contato em dias e turnos diferentes, os que não completarem os exames, e os que estiverem inaptos a responder os questionários ou realizar os testes por questões cognitivas, avaliadas pelo Mini exame do estado mental (BRUCKI et al, 2003) ou limitações físicas, avaliadas no momento de cada teste.

4.4 Instrumento e técnica de coleta de dados

4.4.1 Variáveis estudadas e categorização

Realizou-se a dosagem sérica de ácido úrico, triglicerídeos e glicose através de métodos laboratoriais padrão em amostra de sangue venoso coletado após 8 a 12h de jejum e resultados dados em mg/dL. A partir dos parâmetros bioquímicos citados, foi realizado o cálculo do índice triglicerídeos/glicose (tabela 1), conforme proposto por Simental-Mendia et al. (2008) e Guerrero-Romero et al. (2010).

Medidas antropométricas foram obtidas utilizando procedimentos padronizados, sendo utilizados neste estudo os dados referentes às medidas de estatura, massa corporal total (MCT), circunferência de cintura (CCint). A partir destes indicadores antropométricos foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), um indicador de obesidade geral. A circunferência de cintura é um indicador de obesidade central. Adicionalmente, serão calculados os indicadores de adiposidade visceral (ver tabela 1): Produto de acumulação de lipídios (LAP), conforme Kahn (2005) e o Índice de adiposidade visceral (VAI), conforme proposto por Amato et al. (2010). As concentrações séricas de Triglicerídeos e HDL foram expressas em mmol/l para os referidos cálculos.

Tabela 1. Lista de índices relativos ao perfil metabólico e suas respectivas equações.

Índice metabólico	Fórmula
TyG*	$\text{Ln} \left(\left(\frac{\text{Triglicerídeos}}{\text{Glicemia}} \right) / 2 \right)$
VAI**	Mulheres $VAI = \left(\left(\frac{Ccint}{36.58 + (1.89 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{\text{Triglicerídeos}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL} \right) \right)$
	Homens $VAI = \left(\left(\frac{Ccint}{39.68 + (1.88 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{\text{Triglicerídeos}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{HDL} \right) \right)$
LAP**	Mulheres $VAI = (CCint - 58) \times (\text{Triglicerídeos})$
	Homens $VAI = (CCint - 65) \times (\text{Triglicerídeos})$

*Glicemia e Triglicerídeos medidos em mg/dl; **CCint medida em cm; Triglicerídeos medido em mmol/l; HDL medido em mmol/l.

4.4.2 Dados da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para a aquisição dos dados de Variabilidade da Frequência Cardíaca foi utilizado o monitor de frequência cardíaca Polar RS800CX, que é devidamente validado para fins experimentais (GAMELIN et al, 2006). A correia própria do monitor foi colocada no tórax, tomando por referência o processo xifoide do esterno.

Depois disso, os indivíduos se deitaram para a realização de um registro de 5 minutos em decúbito dorsal, de acordo ao estabelecido no documento *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (MALIK et al, 1996), cujas diretrizes orientam e padronizam a coleta e análise de dados de VFC.

A partir dos dados de variabilidade da frequência cardíaca obtidos, os mesmos foram analisados através da *Symbolic Analysis*, proposta inicialmente por Porta et al (2001). Para tanto, os intervalos RR são convertidos em números, a fim de analisar a dinâmica consecutiva de três desses números.

A partir disso, o padrão de variação será avaliado para fins de classificação: caso os três símbolos sejam iguais, a classificação será como sem variação ou 0-Var; caso haja uma variação, é denominado 1-Var; com duas variações parecidas, formando valores consecutivos crescentes ou decrescentes, será 2-LVar; ou caso aconteçam duas variações não parecidas, aparecendo um pico ou uma queda, que será 2-ULVar. A figura 1 ilustra possíveis padrões de símbolos.

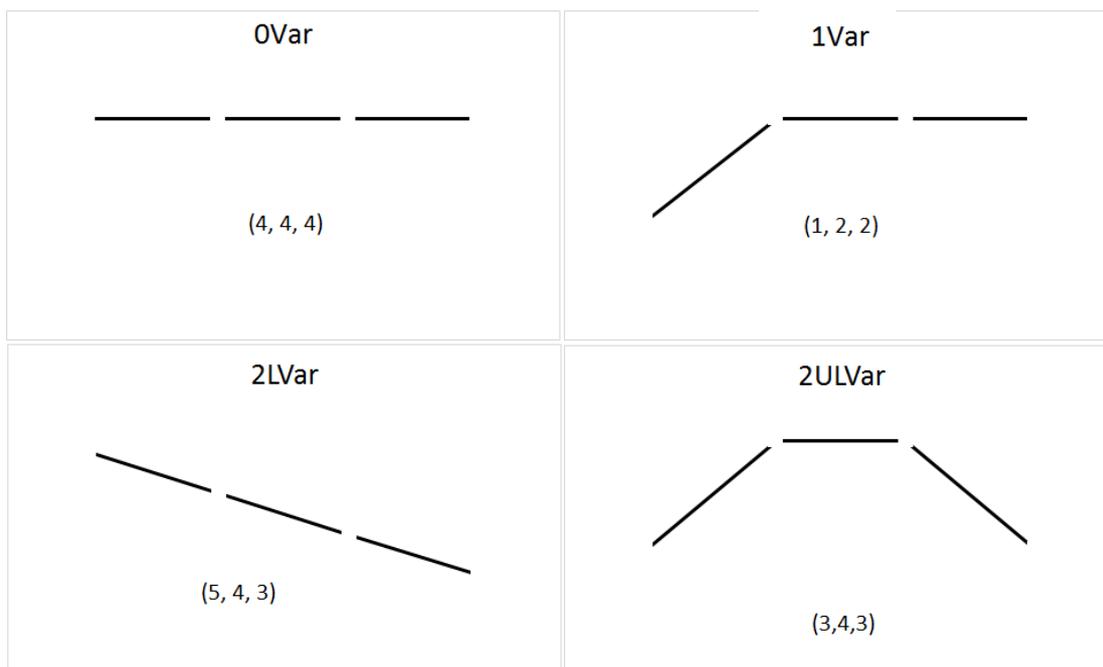


Figura 1 – Representação gráfica de possíveis variações durante a *Symbolic Analysis* de intervalos RR consecutivos. 0Var: três intervalos RR consecutivos iguais; 1Var: dois intervalos RR similares e um diferente; 2LVar: três intervalos diferentes crescentes ou decrescentes; 2ULVar: três intervalos diferentes sem tendência entre si.

4.5 Processamento, apresentação e análise de dados

Os dados obtidos foram tabulados em dupla digitação utilizando o programa Microsoft Excel para confecção de um banco de dados, de modo a minimizar possíveis inconformidades e erros no processo.

Com o banco completo, verificou-se a normalidade do conjunto de dados, a fim de identificar adequadamente os testes a serem utilizados. A apresentação descritiva da amostra contém distribuição de frequências (absoluta e relativa), medidas de tendência central (média, mediana) e de dispersão (desvio-padrão, erro padrão e amplitude de variação).

Além disso, foram avaliadas possíveis relações entre as variáveis, e, a depender da distribuição dos dados, foram aplicados o teste T de Student (distribuição

normal) ou o teste de Mann-Whitney (distribuição não-normal), realizando inferências estatísticas sobre a relação dos dados.

4.6 Questões Éticas

O presente projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, sob a pesquisa de base populacional “Condições de Saúde e Estilo de Vida de Idosos residentes em um município de pequeno porte”, sendo aprovado sob o número de CAAE 10786212.3.0000.0055.

Os participantes da pesquisa foram esclarecidos sobre os objetivos da mesma, bem como os procedimentos que serão realizados, respeitando a privacidade e esclarecendo acerca do direito de desistir da pesquisa a qualquer momento. A privacidade dos participantes será assegurada, e os resultados de pesquisa que possam contribuir para uma melhoria das condições de saúde da população será encaminhada às autoridades competentes, bem como o resultado escrito de cada avaliação será entregue aos idosos, garantindo a compreensão total dos mesmos no processo.

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo foram apresentados no formato de dois manuscritos científicos, construídos seguindo as instruções exigidas pelos periódicos selecionados para a submissão dos mesmos.

Os temas foram definidos visando responder aos objetivos propostos por este estudo. Sendo assim, os manuscritos “Hiperuricemia se associa a um pior controle autônomo do coração em idosos residentes na comunidade” e “Hiperuricemia se associa a maior adiposidade corporal e pior perfil metabólico em idosos residentes na comunidade” são apresentados a seguir.

MANUSCRITO 1

Hiperuricemia se associa a um pior controle autônomo do coração em idosos residentes na comunidade.

Este manuscrito será submetido ao periódico São Paulo Medical Journal. As instruções para autores estão disponíveis em:
<http://www.scielo.br/revistas/spmj/iinstruc.htm>

Hiperuricemia se associa a um pior controle autônomo do coração em idosos residentes na comunidade

Artigo Original - Estudo transversal

Rafael da Silva Passos¹, Rafael Pereira².

¹Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

²Fisioterapeuta, Professor, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

Autor correspondente:

Rafael Pereira, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Rua José Moreira Sobrinho, s/n, Jequiezinho / Jequié 45210-506, Bahia, Brasil.

Email: rafaelpereira@uesb.edu.br

Não houve conflito de interesses entre os autores.

INTRODUÇÃO

O ácido úrico (AU) é o produto do metabolismo das purinas, resultado da ação da enzima Xantina Oxidase^{1,2}, processo no qual se observa liberação de radicais livres³, o que tem levado a medida da concentração sérica de AU a ser considerado um marcador de status pró-oxidante⁴. Este estado pró-oxidante favorece a instalação de um quadro pró-inflamatório sistêmico⁵, potencializando impacto negativo sobre o sistema cardiovascular.

O aumento do risco cardiovascular promovido pelas elevadas concentrações séricas de AU tem sido cada vez mais reportado, sendo amplamente associado a desfechos como hipertensão⁶⁻¹⁰, estenose arterial intracraniana¹¹, resistência à insulina e Diabetes Mellitus¹², Síndrome Metabólica^{2,13,14}, disfunção endotelial¹⁵, insuficiência renal^{16,17} e até mesmo mortalidade por eventos cardiovasculares¹⁸.

O sistema nervoso autônomo (SNA) tem reconhecida participação no processo fisiopatológico de diversas disfunções cardiovasculares¹⁹, sendo o aumento da atividade simpática e redução da cardioproteção oferecida pela porção parassimpática os pontos-chaves neste processo²⁰. Não obstante, estudos prévios têm apontado uma relação direta entre o estado hiperurêmico e um perfil de desbalanço simpátovagal, avaliado através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em população adulta jovem²¹, bem como doentes renais crônicos²².

A VFC tem sido amplamente usada como um indicador de atividade simpátovagal²³. A análise da variabilidade dos intervalos RR sucessivos pode ser feita através de métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) e métodos não lineares, sendo que este último viabiliza a obtenção de parâmetros mais adequados para quantificar fenômenos complexos como a regulação do funcionamento cardíaco mediado pelo SNA^{24,25}. Dentre os métodos não lineares de avaliação da VFC está a *Symbolic Analysis*²⁶, que identifica padrões de variação dos intervalos RR que são agrupados em 3 perfis de variação, V0, V1 e V2, sendo V0 relacionado à predominância da atividade simpática, V1 com o balanço simpátovagal e V2 com o predomínio parassimpático^{27,28}.

Desta forma, o objetivo desse estudo é de comparar parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca, obtidos através da *Symbolic Analysis*, entre idosos com e sem hiperuricemia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, analítico, de base populacional, parte da coorte “Condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes em um município de pequeno porte”, iniciada no ano de 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi realizado em um município de pequeno porte da Bahia (Aiquara), com população estimada de 4725 habitantes, sendo 13% da população geral (618 habitantes) idosos. Participaram do estudo todos os habitantes da cidade com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos e residentes na zona urbana do município de Aiquara-Bahia. Os idosos foram identificados a partir da listagem de todos os indivíduos cadastrados na única Unidade de Saúde da Família do município, que apresenta cobertura total, o que garante o caráter censitário de tal levantamento.

Foram excluídos do estudo os idosos institucionalizados, os que não foram encontrados após três tentativas de contato em dias e turnos diferentes, os que não completaram os exames e os que não conseguiram responder os questionários ou realizar os testes por questões cognitivas, que foram avaliadas pelo Mini exame do estado mental (MEEM)²⁹ ou limitações físicas, que foram avaliadas no momento de cada teste.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão aplicados, a amostra total do estudo foi de 228 idosos. No entanto, houveram perdas amostrais por conta de não comparecimento no dia da coleta sanguínea ou da coleta da VFC, o que inviabilizou a análise, de modo que a amostra final do presente estudo foi de 202 idosos.

Variáveis estudadas

Foi realizada uma coleta de 10 ml de sangue venoso (fossa antecubital) em jejum de 12 horas para dosagem da concentração sérica de ácido úrico, seguindo métodos laboratoriais recomendados pelos fabricantes dos kits e equipamentos. Os intervalos RR sucessivos usados para análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca, foram obtidos a partir do monitor de frequência cardíaca Polar® RS800CX

(30- GAMELIN et al, 2006). Foi realizado um registro de 5 minutos em decúbito dorsal (31- MALIK et al, 1996), e os dados coletados foram analisados pelo método *Symbolic Analysis* (28- PORTA et al, 2007), que consiste analisar a variabilidade dos intervalos RR codificando os intervalos em 6 níveis, variando de 0 a 5 (i.e., transformação de dados contínuos em milissegundos para uma escala ordinal), Conforme apresentado na figura 1, após a conversão citada, são realizadas análises da variabilidade a cada 3 batimentos seguidos (i.e., a cada 3 intervalos RR).

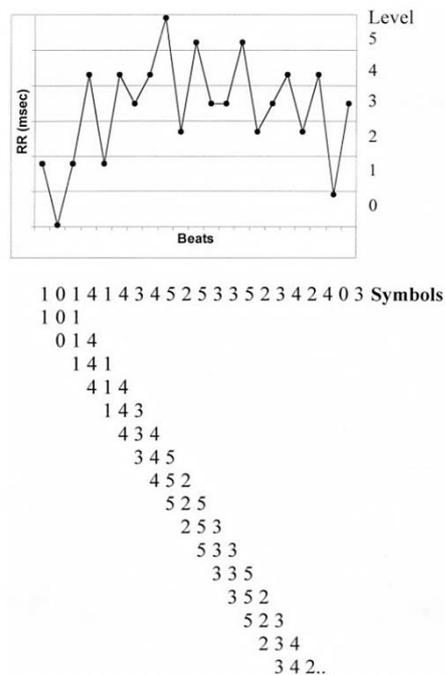


Figura 1. Ilustração do método de conversão dos intervalos RR registrados em milissegundos para uma escala ordinal de 6 níveis e a subsequente identificação da variabilidade destes níveis a cada 3 batimentos (i.e., a cada 3 intervalos RR). Fonte - Guzzetti et al.²⁷.

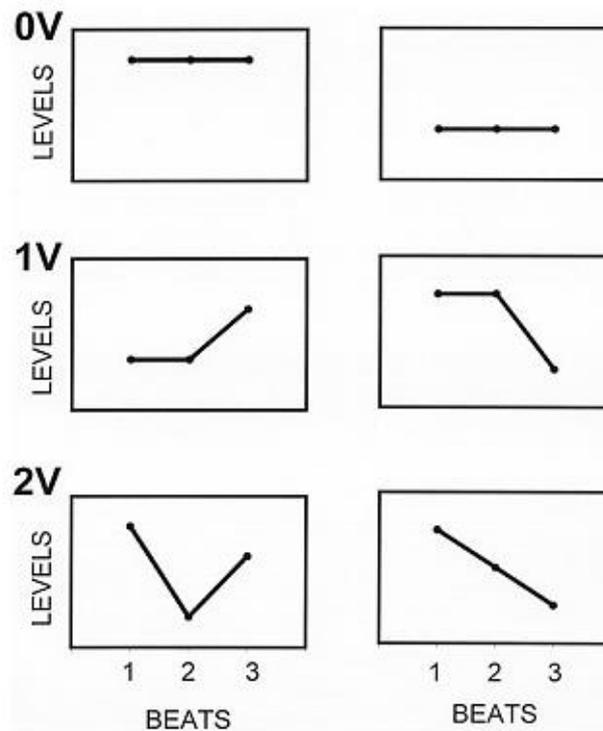


Figura 2. Classificação dos padrões de variação dos batimentos conforme proposto por Guzzetti et al.²⁷.

A classificação citada permite identificar padrões de variação denominados de 0V, quando não há variação entre os 3 batimentos sucessivos, 1V, quando há apenas variação, e 2V quando há duas variações entre os 3 batimentos sucessivos²⁷ (Figura 2).

Visando normalizar os resultados obtidos com este método, o número de variações 0V, 1V e 2V são apresentados em percentual de cada tipo de variação em relação ao número de batimentos analisados. Sendo assim, os resultados são reportados como 0V%, 1V% e 2V%. Baseado em estudos prévios, conduzidos com bloqueio farmacológico²⁷, bem como resultados de testes autonômicos^{27,28} indicaram que o padrão 0V% se relaciona com a modulação simpática e o padrão 2V% com a modulação parassimpática.

Análise estatística

A prevalência de hiperuricemia na população total, bem como estratificada por sexo foi apresentada com frequência absoluta e relativa. A comparação da proporção de idosos hiperurêmicos do sexo masculino e feminino foi verificada com o teste qui-quadrado. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada com o teste de

Kolmogorov-Smirnov. A partir das informações de normalidade, foi determinada a utilização do Teste T de Student para as comparações envolvendo a variável V0%, e o Teste de Mann-Whitney para comparações envolvendo as variáveis V1% e V2%. Todos os dados foram reportados como Mediana [Q1 – Q3]. Foi adotado um valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

A prevalência de hiperuricemia foi de 74.8% (151 idosos), dos quais 62.9% (95 idosas) do sexo feminino. Apesar da elevada proporção de mulheres hiperurêmicas, não houve diferença significativa na proporção de homens e mulheres hiperurêmicos.

A tabela 1 apresenta os parâmetros do controle autônomo do coração a partir da análise simbólica, dos idosos com e sem hiperuricemia (Tabela 1). O grupo de idosos hiperuricêmicos apresentou uma proporção significativamente maior de variações do tipo V0, e significativamente menor de variações do tipo V2, quando comparado ao grupo com concentrações normais de AU.

Tabela 1. Parâmetros do controle autônomo do coração, obtidos pelo método Symbolic Analysis, de idosos com e sem hiperuricemia.

	Hiperuricemia (-)	Hiperuricemia (+)	Valor de p
V0 (%) *	38.7 [24.1 - 55.7]	45.9 [26.7 - 61.1]	0.04 ^Φ
V1 (%) §	41.6 [34.4 - 47.9]	39.7 [28.9 - 47.5]	0.101
V2 (%) §	16.7 [9.5 - 28.2]	12.5 [8.1 - 23.7]	0.05 ^Φ

(*) Teste t de Student (§) Teste de Mann-Whitney. Todos os dados reportados como mediana [Q1 – Q3]; (Φ) Diferença significativa entre grupos ($p \leq 0.05$).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi de comparar parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca em idosos com concentração sérica de ácido úrico normal e hiperuricêmicos. Os resultados mostraram que o grupo de idosos hiperuricêmicos apresentou valores significativamente maiores para o parâmetro V0% e menores para

o parâmetro V2%, quando comparados aos valores dos idosos com níveis normais de ácido úrico.

Os efeitos do ácido úrico sobre o sistema cardiovascular têm sido amplamente reportados³¹, os quais influenciam direta ou indiretamente o controle autônomo do coração^{16,32,34,35}. De fato, a relação entre a concentração sérica de ácido úrico e a atividade do SNA tem sido abordada na literatura científica, sendo proposto que maiores concentrações séricas de ácido úrico se associam a maior atividade simpática em indivíduos adultos jovens^{16,21}.

O estudo de Kunikullaya et al.²¹ demonstrou que maiores concentrações séricas de AU se associam a negativamente a indicadores de atividade parassimpática (RMSSD, pNN50, HF power e HFn.u.) e positivamente a indicadores de atividade simpática (LF power, LFn.u.), em adultos jovens. O estudo citado utilizou apenas parâmetros lineares obtidos no domínio do tempo e no domínio da frequência, enquanto estudos recentes têm demonstrado que a análise da variabilidade dos intervalos RR através de métodos não-lineares, como a SA, é mais adequados para quantificar fenômenos complexos como a regulação do funcionamento cardíaco mediado pelo SNA^{24,25}.

O sistema cardiovascular é caracterizado por um padrão complexo de funcionamento, com propriedades não lineares, de modo que, parâmetros obtidos através de métodos não-lineares fornecem melhores informações quando comparados aos métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) quando a intenção é analisar a probabilidade de desfechos clínicos^{24,25}. No presente estudo, optou-se por analisar a variabilidade dos intervalos RR através do método não linear denominado *Symbolic Analysis*, sendo possível identificar que os valores de V0%, foram significativamente maiores no grupo de idosos hiperuricêmicos.

O parâmetro V0% se relaciona com a modulação simpática^{27,28}, de modo que os resultados aqui encontrados corroboram resultados de estudos que identificaram, em uma população jovem, uma correlação negativa entre os níveis de ácido úrico e o parâmetro espectral *low-frequency*, um indicador de atividade simpática²¹. Em conjunto estes resultados indicam que níveis mais altos de ácido úrico se relacionam com uma maior atividade simpática tanto em jovens quanto em idosos, o que

preocupa, visto que maior atividade simpática impacta em maior estresse cardiovascular³⁶.

Paradoxalmente, o urato, que pode atuar como um antioxidante, tem se mostrado um excelente marcador clínico de status pró-oxidante e pró-inflamatório³⁷⁻³⁹. Adicionalmente, elevados níveis séricos de AU podem induzir a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³²⁻³⁵. Esta maior atividade do SRAA pode colaborar para a maior atividade simpática observada em nosso estudo, dado o reconhecido feedback positivo entre a porção simpática do SNA e o SRAA^{40,41}.

Os menores valores de V2% nos indivíduos hiperuricêmicos indicam uma menor atividade parassimpática, a qual tem uma ação reconhecidamente cardioprotetora³¹. Kunikullaya et al.²¹, utilizando parâmetros temporais (SDNN, pNN50 e RMSSD) e espectrais (*High-frequency*) indicadores de atividade parassimpática, também observaram associação negativa e significativa com os valores de AU séricos em indivíduos jovens.

A relação entre um status pró-inflamatório e alterações na modulação do SNA tem sido reportada em adultos jovens e idosos^{42,43}. Mais especificamente, parâmetros temporais e espectrais indicadores de modulação simpato-vagal se apresentam alterados em pessoas com um status inflamatório, até mesmo quando este se apresenta de forma subclínica⁴²⁻⁴⁴. Tal fato pode justificar os resultados de nosso estudo, visto que o AU tem grande potencial pró-inflamatório, além de estimular a atividade do SRAA, gerando um estado que favorece o desbalanço simpato-vagal caracterizado por maior atividade simpática e menor atividade parassimpática.

É importante enfatizar que os parâmetros de VFC obtidos através de métodos não lineares, como a SA, se mostram mais confiáveis que os parâmetros temporais e espectrais, quando o objetivo é avaliar a regulação do funcionamento cardíaco mediado pelo SNA⁴⁵. O método não-linear empregado neste estudo para de análise da variabilidade dos intervalos RR tem como principal vantagem uma associação muito bem definida entre os parâmetros quantificados e a atividade simpato-vagal. O parâmetro V2% é claramente associado à atividade parassimpática e seus valores significativamente menores no grupo de idosos hiperurêmicos pode estar associado à inibição da atividade parassimpática advinda do status pró-inflamatório promovido pelo AU sérico. Não obstante, a menor atividade parassimpática pode potencializar o

status pró-inflamatório, visto que é reportada a evidência de uma ação anti-inflamatória do parassimpático⁴⁶. Desta forma, estratégias que visem reduzir os níveis séricos de AU e/ou aumentar a atividade parassimpática em repouso, como a prática regular de atividade física, poderiam contribuir para a melhora da cardioproteção de idosos.

CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que idosos hiperurêmicos apresentam desbalanço simpato-vagal, caracterizado por maior atividade simpática e menor atividade parassimpática, quando comparado a idosos com níveis séricos normais de AU. Essa condição de desbalanço simpato-vagal pode predispor os idosos com hiperuricemia ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. 2005 Apr;20(2):125-33.
2. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2018 May 5.
3. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annual review of physiology*. 2015 Feb 10;77:323-45.
4. Otani N, Toyoda S, Sakuma M, Hayashi K, Ouchi M, Fujita T, Anzai N, Tanaka A, Node K, Uemura N, Inoue T. Effects of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertension Research*. 2018 Nov;41(11):923.
5. Lu W, Xu Y, Shao X, Gao F, Li Y, Hu J, Zuo Z, Shao X, Zhou L, Zhao Y, Cen X. Uric acid produces an inflammatory response through activation of NF- κ B in the hypothalamus: implications for the pathogenesis of metabolic disorders. *Scientific reports*. 2015 Jul 16;5:12144.
6. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2011 Jan;63(1):102-10.
7. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2014 Dec 1;9(12):e114259.
8. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2016 Jun 15;213:4-7.
9. Scheepers LE, Boonen A, Dagnelie PC, Schram MT, van der Kallen CJ, Henry R, Kroon AA, Stehouwer CD, Arts IC. Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *Journal of hypertension*. 2017 Oct 1;35(10):1968-75.
10. Lin X, Wang X, Li X, Song L, Meng Z, Yang Q, Zhang W, Gao Y, Yang Z, Cai H, Bian B. Gender-and Age-Specific Differences in the Association of Hyperuricemia and Hypertension: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Endocrinology*. 2019;2019.
11. Ahn JK, Hwang J, Hwang JH, Yoon WT, Chung PW, Ryu S. The association between serum uric acid and asymptomatic intracranial arterial stenosis in middle-aged Koreans. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Jan 1;28(1):14-22.
12. Fiorentino TV, Sesti F, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta diabetologica*. 2018 Aug 1;55(8):835-42.
13. Zhang ML, Gao YX, Wang X, Chang H, Huang GW. Serum uric acid and appropriate cutoff value for prediction of metabolic syndrome among Chinese adults. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2012:12-65.

- 14 - Khichar S, Choudhary S, Singh VB, Tater P, Arvinda RV, Ujjawal V. Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: A case control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017 Jan 1;11(1):19-23.
- 15 - Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of cardiology*. 2012 May 1;59(3):235-42.
- 16 - El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *Journal of advanced research*. 2017 Sep 1;8(5):537-48.
- 17 - Ramirez ME, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy—A review. *Journal of advanced research*. 2017 Sep 1;8(5):551-4.
- 18 - Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*. 2000 May 10;283(18):2404-10.
- 19 - Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Jun 1;100(6):2443-8.
- 20 - Wulsin L, Herman J, Thayer JF. Stress, autonomic imbalance, and the prediction of metabolic risk: A model and a proposal for research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018 Mar 1;86:12-20.
- 21 - Kunikullaya KU, Purushottam N, Prakash V, Mohan S, Chinnaswamy R. Correlation of serum uric acid with heart rate variability in hypertension. *Hipertension y riesgo vascular*. 2015 Oct 1;32(4):133-41.
- 22 - Chen PC, Wu PY, Huang JC, Chen SC, Huang YL. Hyperuricemia is associated with decreased changes in heart rate variability after hemodialysis in non-diabetic patients. *Oncotarget*. 2018 Feb 2;9(9):8738.
- 23 - Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12.
- 24 - Júnior EP, Ribeiro IJ, Freire IV, da Silva Passos R, Casotti CA, Pereira R. The smoking habit negatively influences autonomic heart control in community-dwelling elderly adults. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017 Jul 1;58(4):283-8.
- 25 - de Freitas VP, da Silva Passos R, Oliveira AA, Ribeiro ÍJ, Freire IV, Schettino L, Teles MF, Casotti CA, Pereira R. Sarcopenia is associated to an impaired autonomic heart rate modulation in community-dwelling old adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2018 May 1;76:120-4.
- 26 - Kurths J, Voss A, Saperin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 1995 Mar;5(1):88-94.
- 27 - Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Mallani A, Porta A. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):465-70.

- 28 - Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gneccchi-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007 Jul 1.
- 29 - Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81.
- 30 - Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006 May 1;38(5):887-93.
- 31 - Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *Journal of hypertension*. 2018 Sep 1;36(9):1840-6.
- 32 - Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2013 May 1;162(5):896-902.
- 33 - Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Hypertension and obesity: correlates with renin-angiotensin-aldosterone system and uric acid. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014 Aug;16(8):559-60.
- 34 - McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 May 8;12(5):807-16.
- 35 - Borghi C, Rodriguez-Artalejo F, De Backer G, Dallongeville J, Medina J, Nuevo J, Guallar E, Perk J, Banegas JR, Tubach F, Roy C. Serum uric acid levels are associated with cardiovascular risk score: a post hoc analysis of the EURIKA study. *International journal of cardiology*. 2018 Feb 15;253:167-73.
- 36 - Joho S, Ushijima R, Nakagaito M, Kinugawa K. Relation between prognostic impact of hyperuricemia and sympathetic overactivation in patients with heart failure. *Journal of cardiology*. 2019 Mar 1;73(3):233-9.
- 37 - Liu P, Jiang Y, Meng J. Relationship between serum uric acid, metabolic syndrome and resting heart rate in Chinese elderly. *Obesity research & clinical practice*. 2016 Mar 1;10(2):159-68.
- 38 - Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*. 2003 Jun 1;41(6):1183-90.
- 39 - Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of hypertension*. 2015 Sep 1;33(9):1729-41.
- 40 - Warren JH, Lewis W, Wraa CE, Stebbins CL. Central and peripheral effects of angiotensin II on the cardiovascular response to exercise. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2001 Nov 1;38(5):693-705.

- 41 - Townend JN, Al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension*. 1995 Jun;25(6):1270-5.
- 42 - Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *European heart journal*. 2004 Mar 1;25(5):363-70.
- 43 - Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Nov 1;33(10):1305-12.
- 44 - Ackland GL, Minto G, Clark M, Whittle J, Stephens RC, Owen T, Prabhu P, del Arroyo AG. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: a multi-center, blinded observational cohort study. *Brain, behavior, and immunity*. 2018 Jan 1;67:47-53.
- 45 - da Silva DM, Macedo MC, Lemos LB, Vieira FC, Pirôpo US, Andrade HB, Wessel N, Pereira R. Reliability analysis of the heart autonomic control parameters during hemodialysis sessions. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2016 Dec 1;61(6):623-30.
- 46 - Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, Choo TH, Lee S, Sloan RP. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*. 2015 Oct 1;49:94-100.

MANUSCRITO 2

Hiperuricemia se associa a maior adiposidade corporal e pior perfil metabólico em idosos residentes na comunidade

Este manuscrito será submetido ao periódico São Paulo Medical Journal. As instruções para autores estão disponíveis em:
<http://www.scielo.br/revistas/spmj/iinstruc.htm>

Hiperuricemia se associa a maior adiposidade corporal e pior perfil metabólico em idosos residentes na comunidade

Artigo Original - Estudo transversal

Rafael da Silva Passos¹, Rafael Pereira².

¹Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

²Fisioterapeuta, Professor, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

Autor correspondente:

Rafael Pereira, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Rua José Moreira Sobrinho, s/n, Jequiezinho / Jequié 45210-506, Bahia, Brasil.

Email: rafaelpereira@uesb.edu.br

Não houve conflito de interesses entre os autores.

INTRODUÇÃO

A prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) está aumentando consideravelmente, especialmente na população idosa, visto que o processo de envelhecimento torna o indivíduo propenso ao desenvolvimento de diversas comorbidades. Esta elevada prevalência de DCNT traz consequências socioeconômicas importantes para a sociedade, sobretudo considerando as diversas ações de saúde necessárias para o combate desse grupo de doenças¹. Desse modo, a identificação de marcadores custo-efetivos é fundamental para facilitar a triagem das DCNT.

Os níveis de ácido úrico (AU) sérico tem se destacado como um candidato a marcador de marcador de diversos processos patológicos, especialmente de origem cardiometabólica. O conhecimento da associação entre a hiperuricemia com o desenvolvimento da artrite gotosa é milenar, outrossim, relatos de um potencial impacto da hiperuricemia sobre parâmetros cardiometabólicos datam de mais de 100 anos² e as evidências mais atuais confirmam esse potencial^{2,3}.

Recentemente é possível identificar um aumento no nível de evidências científicas de uma associação dos altos níveis de ácido úrico com diversas DCNT, como hipertensão⁴, doenças cardiovasculares⁵, diabetes⁶ e obesidade⁷. Elevadas concentrações de AU induzem um estado pró-oxidante e pró-inflamatório sistêmico, os quais são reconhecidamente causadores de disfunção endotelial⁸ e do metabolismo lipídico e glicídico⁹.

A população idosa é naturalmente mais susceptível a alterações cardiometabólicas, de modo que, a manutenção de elevadas concentrações de AU pode representar um importante fator de risco para alterações cardiometabólicas na população idosa. Desse modo, o presente estudo objetivou comparar parâmetros indicadores de adiposidade corporal e disfunção cardiometabólica em idosos com concentração sérica de ácido úrico normal e com hiperuricemia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, analítico, de base populacional, parte da coorte “Condições de saúde e estilo de vida de idosos

residentes em um município de pequeno porte”, iniciada no ano de 2015. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi realizado em um município de pequeno porte da Bahia (Aiquara), com população estimada de 4725 habitantes, sendo 13% da população geral (618 habitantes) idosos. Participaram do estudo todos os habitantes da cidade com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos e residentes na zona urbana do município de Aiquara-Bahia. Os idosos foram identificados a partir da listagem de todos os indivíduos cadastrados na única Unidade de Saúde da Família do município, que apresenta cobertura total, o que garante o caráter censitário de tal levantamento.

Foram excluídos do estudo os idosos institucionalizados, os que não foram encontrados após três tentativas de contato em dias e turnos diferentes, os que não completaram os exames e os que não conseguiram responder os questionários ou realizar os testes por questões cognitivas, que foram avaliadas pelo Mini exame do estado mental (MEEM)¹⁰ ou limitações físicas, que foram avaliadas no momento de cada teste.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão aplicados, a amostra total do estudo foi de 228 idosos. No entanto, houve perdas amostrais por conta de não comparecimento no dia da coleta sanguínea ou da de dados antropométricos o que inviabilizou a análise. Adicionalmente, os idosos diabéticos (48 idosos) foram excluídos, visto que as variáveis estudadas são preditores de resistência à insulina. Desta forma, a amostra final do presente estudo foi de 180 idosos.

Variáveis estudadas

Foi realizada uma coleta de 10 ml de sangue venoso (fossa antecubital) em jejum de 12 horas para dosagem da concentração sérica de ácido úrico, triglicerídeos e glicose seguindo métodos laboratoriais recomendados pelos fabricantes dos kits e equipamentos.

A partir da glicemia e da trigliceridemia, foi realizado o cálculo do índice triglicerídeos/glicose conforme proposto por Simental-Mendia et al.¹¹ e Guerrero-

Romero et al.¹². Medidas antropométricas foram obtidas utilizando procedimentos padronizados, sendo utilizados neste estudo os dados referentes às medidas de estatura, massa corporal total (MCT), circunferência de cintura (CCint). A partir destes indicadores antropométricos foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), um indicador de obesidade geral. A circunferência de cintura é um indicador de obesidade central. Adicionalmente, serão calculados os indicadores de adiposidade visceral: Produto de acumulação de lipídios (LAP)¹³ e o Índice de adiposidade visceral (VAI)¹⁴. As concentrações séricas de Triglicerídeos e HDL foram expressas em mmol/l para os referidos cálculos.

Análise estatística

A prevalência de hiperuricemia na população estudada, foi apresentada com frequência absoluta e relativa. A comparação da proporção de idosos hiperurêmicos do sexo masculino e feminino foi verificada com o teste qui-quadrado. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. A partir das informações de normalidade, foi determinada a utilização do Teste T de Student para as comparações envolvendo o índice TyG, e o Teste de Mann-Whitney para comparações envolvendo os indicadores antropométricos IMC, CCint, e os índices VAI, LAP. Todos os dados foram reportados como Mediana [Q1 – Q3]. Foi adotado um valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

A prevalência de hiperuricemia foi de (151 idosos) 66.2%, dos quais (95 idosas) 62.9% do sexo feminino. Apesar da elevada proporção de mulheres hiperurêmicas, não houve diferença significativa na proporção de homens e mulheres hiperurêmicos.

A comparação entre os grupos indicou que apenas o indicador antropométrico circunferência de cintura foi significativamente maior grupo hiperuricêmico ($p < 0.05$). Dentre os parâmetros cardiometabólicos, VAI, LAP, triglicerídeos, relação triglicerídeos/HDL, glicemia e TyG foram significativamente maiores no grupo hiperuricêmico ($p < 0.05$). A tabela 1 apresenta a comparação dos parâmetros

antropométricos e cardiometabólicos da população estudada, estratificada de acordo com a concentração sérica de AU.

Tabela 1. Mediana e intervalo interquartil dos indicadores antropométricos, e cardiometabólicos dos idosos residentes na comunidade, estratificados de acordo com a concentração sérica de ácido úrico (ponto de corte = 7 mg/dl para homens e 6 mg/dl para mulheres).

	Hiperuricemia (-)	Hiperuricemia (+)	Valor de p
IMC	23.6 [21.1 – 27.7]	26.0 [23.2 – 29.5]	0.054
CCINT	87.0 [80.2 – 96.1]	94.6 [86.0 – 103.0]	0.023 [§]
VAI	2.6 [2.0 – 3.9]	3.9 [2.7 – 6.0]	0.002 [§]
LAP	27.2 [16.7 – 43.3]	48.7 [25.8163 – 71.7]	0.001 [§]
TyG	8.5 [8.2 – 8.8]	8.8 [8.5 – 9.2]	0.03*

(*) Teste t de Student; (§) Teste de Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou analisar a associação da hiperuricemia com uma maior adiposidade corporal e um pior perfil metabólico em uma população de idosos residentes na comunidade. Nossos resultados mostraram que os idosos hiperurêmicos apresentavam maiores medidas de circunferência de cintura, bem como maiores valores dos indicadores cardiometabólicos VAI, LAP e TyG, indicando que o estado hiperurêmico parece estar associado a maior adiposidade corporal, especialmente adiposidade central, e uma pior perfil cardiometabólico.

No que envolve indicadores antropométricos de adiposidade, nossos resultados mostraram associação apenas entre a hiperuricemia e o indicador de adiposidade central (CCint) nos idosos estudados, não sendo observada associação com o indicador de obesidade geral, o IMC. A associação identificada neste estudo corrobora o potencial risco da hiperuricemia para o desenvolvimento de distúrbios cardiometabólicos^{15,16}, visto que a adiposidade central é reconhecidamente relacionada a diversos desfechos negativos de origem cardiovascular¹⁷.

De fato, resultados prévios obtidos com populações de crianças e adolescentes¹⁸, bem como envolvendo adultos e idosos¹⁹ identificaram associação entre obesidade e a uremia. Nossos resultados envolvem apenas idosos e trazem uma perspectiva desta interação em uma população que é naturalmente propensa a disfunções cardiometabólicas.

Os indicadores cardiometabólicos VAI, LAP, e TyG se mostraram significativamente maiores nos idosos hiperurêmicos. Considerando a natureza de cada indicador, é possível afirmar que a hiperuricemia se associou a distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico. Relatos de um potencial impacto da hiperuricemia sobre parâmetros cardiometabólicos datam de mais de 100 anos² e as evidências mais atuais confirmam esse potencial^{2,3}.

A explicação para este fato pode estar relacionada ao efeito paradoxal do AU em relação ao controle do status oxidativo, sendo evidenciado que este tem características químicas de um potencial anti-oxidante, porém exerce ação pró-oxidante em diversas circunstâncias, como no plasma sanguíneo²⁰. De fato, a exposição das células endoteliais a elevadas concentrações de AU estimula a ativação de vias pró-inflamatórias, culminando na expressão de citocinas, como a proteína C reativa, o que, por sua vez, justifica a instalação de um quadro pró-inflamatório sistêmico²⁰⁻²². Adicionalmente, a exposição de adipócitos a elevadas concentrações de AU leva a um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ativação do sistema renina-angiotensina local^{20,23,24}.

Em nosso estudo, os indicadores VAI e LAP foram significativamente maiores no grupo de idosos hiperurêmicos. Os indicadores VAI e LAP são modelos matemáticos propostos para investigar a associação com a adiposidade visceral central e servem como estimativa da função de adipócitos^{13,14}. Estudos recentes mostraram que tais indicadores também são capazes de identificar pessoas propensas a apresentar distúrbios metabólicos de carboidratos, como resistência à insulina, e de lipídeos, como dislipidemia^{25,26}, por essa razão tem o status de excelentes preditores de risco cardiovascular^{27,28}.

O fato de elevadas concentrações de AU se associarem à disfunção do tecido adiposo pode justificar os maiores valores de VAI e LAP (i.e., indicadores de disfunção do tecido adiposo), indicando que o controle das concentrações séricas de AU pode ser um potencial alvo terapêutico para controle de distúrbio cardiometabólicos, especialmente pelo fato de o envelhecimento apresentar, dentre suas características, um aumento da adiposidade corporal²⁹ e a disfunção do tecido adiposo ser apontada como a maior causa de desordens metabólicas³⁰, o que é corroborado pela

associação amplamente reportada entre os valores de VAI e de LAP com o quadro de resistência à insulina^{25,31,32}.

O índice TyG tem sido reportado como um excelente preditor de resistência à insulina em diversas populações e faixas etárias³³. Sua maior vantagem é de ser um método simples e de baixo custo para triagem de resistência à insulina, demonstrando sensibilidade compatível ao indicador HOMA-IR^{34,35}. Nossos resultados mostraram que os idosos hiperurêmicos apresentaram maiores valores do índice TyG, indicando um quadro de resistência a insulina entre estes. É importante frisar que neste estudo foram excluídos os idosos diabéticos, visto que esta é uma condição que já pressupõe um distúrbio no metabolismo de carboidratos.

A associação entre hiperuricemia e resistência à insulina tem sido amplamente reportada em populações jovens^{36,37}. O presente estudo traz resultados de uma população exclusivamente idosa, a qual, por características próprias do envelhecimento, são propensos a desenvolver resistência à insulina^{38,39}. É conhecida a inter-relação entre um estado pró-oxidante e pró-inflamatório sobre o desenvolvimento de resistência à insulina, o que pode justificar o resultado aqui obtido, visto que elevadas concentrações séricas de AU levam a um quadro pró-oxidante e pró-inflamatório sistêmico, conforme discutido previamente.

Os resultados de VAI, LAP e TyG podem ter grande inter-relação, não só pelo fato de serem todos preditores de resistência à insulina, mas pelo fato de VAI e LAP serem considerados indicadores de disfunção de adipócitos, bem como indicadores de depósito ectópico de lipídeos (e.g., fígado e músculos), o que culmina em lipotoxicidade nestes tecidos^{25,40}, com consequente disfunção no metabolismo glicídico pelo fígado e resistência periférica à ação da insulina, especialmente no tecido muscular.

Em conjunto, os resultados do presente estudo indicam que a hiperuricemia em idosos não diabéticos pode predispor estes a um quadro de disfunção de adipócitos, depósito ectópico de lipídeos e resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
2. El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *Journal of advanced research*. 2017 Sep 1;8(5):537-48.
3. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *European Cardiology Review*. 2016 Aug;11(1):54.
4. Feig DI. Hyperuricemia and hypertension. *Advances in chronic kidney disease*. 2012 Nov 1;19(6):377-85.
5. Capuano V, Marchese F, Capuano R, Torre S, Iannone AG, Capuano E, Lamaida N, Sonderegger M, Capuano E. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017 Mar 1;18(3):159-64.
6. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009 Sep 1;32(9):1737-42..
7. Liu J, Xu C, Ying L, Zang S, Zhuang Z, Lv H, Yang W, Luo Y, Ma X, Wang L, Xun Y. Relationship of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease and its inflammation progression in non-obese adults. *Hepatology Research*. 2017 Mar;47(3):E104-12.
8. Otani N, Toyoda S, Sakuma M, Hayashi K, Ouchi M, Fujita T, Anzai N, Tanaka A, Node K, Uemura N, Inoue T. Effects of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertension Research*. 2018 Nov;41(11):923.
9. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, Grassi G. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *Journal of hypertension*. 2018 Jul 1;36(7):1492-8.
10. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81.
11. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008 Dec 1;6(4):299-304.
12. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Gonzalez-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernandez-Gonzalez SO, Jacques-Camarena O, Rodríguez-Morán M. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Jul 1;95(7):3347-51.

13. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC cardiovascular disorders*. 2005 Dec;5(1):26.
14. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010 Apr 1;33(4):920-2.
15. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of hypertension*. 2015 Sep 1;33(9):1729-41.
16. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2016 Jun 15;213:4-7.
17. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, Coutinho T, Jensen MD, Roger VL, Singh P, Lopez-Jimenez F. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Annals of internal medicine*. 2015 Dec 1;163(11):827-35.
18. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *Journal of hypertension*. 2018 Sep 1;36(9):1840-6.
19. Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N, Caterson ID, Van Gaal L, James WP, Maggioni AP, Sharma AM, Coutinho W, Andersson C. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PloS one*. 2013 Mar 22;8(3):e59121.
20. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*. 2014 Jun 1;12(1):1-6.
21. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al: Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 6(12):3553-62, 2005
22. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH: Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 28:1234-42, 2010.
23. Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, Chen B: Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine* 2014, accepted 32. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96:939-949, 2005
24. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ: Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 293(2):C584-96, 2007
25. Du, T., Yuan, G., Zhang, M., Zhou, X., Sun, X., & Yu, X. (2014). Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*, 13(1), 146.
26. Klisic A, Kavaric N, Jovanovic M, Zvrko E, Skerovic V, Scepanovic A, Medin D, Ninic A. Association between unfavorable lipid profile and glycemic control in patients

with type 2 diabetes mellitus. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22.

27. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, Graffigna MN, Belli S, Lioy G, Mormandi E, Otero P, Levalle OA, Motta AB. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 2017 Jan;49(01):23-9.

28. Kyrou I, Panagiotakos DB, Kouli GM, Georgousopoulou E, Chrysohoou C, Tsigos C, Tousoulis D, Pitsavos C. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2018 Dec 1;279:10-6.

29. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Claggett B, Cheng S, Tanaka H, Silvestre OM, Nadruz W, Borlaug BA, Solomon SD. Adiposity, body composition and ventricular–arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *European journal of heart failure*. 2018 Aug;20(8):1191-201.

30. Xia MF, Chen Y, Lin HD, Ma H, Li XM, Aleteng Q, Li Q, Wang D, Hu Y, Pan BS, Li XJ. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Scientific reports*. 2016 Dec 1;6:38214.

31. Mazidi M, Kengne AP, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018 Mar 1;32(3):266-70.

32. de Mutsert R, Gast K, Widya R, de Koning E, Jazet I, Lamb H, le Cessie S, de Roos A, Smit J, Rosendaal F, den Heijer M. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2018 Feb 1;16(1):54-63.

33. Yu X, Wang L, Zhang W, Ming J, Jia A, Xu S, Li Q, Ji Q. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *Journal of diabetes investigation*. 2018 Nov 11.

34. Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendía LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, Rodríguez-Morán M. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Archives of medical research*. 2016 Jul 1;47(5):382-7.

35. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira MD, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, Tambascia MA, Saad MJ, Geloneze B. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes research and clinical practice*. 2011 Sep 1;93(3):e98-100.

36. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *American journal of epidemiology*. 2012 Jul 2;176(2):108-16.

37. HB IA, Abdullah BB, Ismail M, Jagirdar SA. Insulin resistance and its associated comorbidities in young individuals: a HOMA study. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017 Jan;4(1):225.

38 - Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003 May 16;300(5622):1140-2.

39 - Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*. 2016 Mar 3;61(5):654-66.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou analisar a influência do ácido úrico sérico como marcador de alterações cardiometabólicas em idosos residentes na comunidade.

Ao analisar o controle autônomo de idosos, foi possível observar um desequilíbrio da atividade simpato-vagal, com maior atividade simpática e menor atividade parassimpática considerando os idosos hiperuricêmicos em comparação aos idosos com níveis normais de ácido úrico. Ao avaliar os dados relacionados à adiposidade corporal e o perfil metabólico, observou-se que, nos idosos não diabéticos, a hiperuricemia pode predispor um quadro de disfunção de adipócitos, acumulação lipídica e desenvolvimento de resistência à insulina.

Considerando os resultados citados, é possível lançar luz sobre o papel do ácido úrico como um fator pró-oxidante e pró-inflamatório de característica sistêmica, com alterações autônomas e sistêmicas complexas. Ao utilizar o ácido úrico como um marcador para a identificação de alterações cardiometabólicas em uma população idosa, torna-se possível a identificação de diversas condições que predisponham o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.

REFERÊNCIAS GERAIS

ABRUZZESE, Giselle A. et al. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, v. 49, n. 01, p. 23-29, 2017.

ACKLAND, Gareth L. et al. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: a multi-center, blinded observational cohort study. *Brain, behavior, and immunity*, v. 67, p. 47-53, 2018.

AHN, Joong Kyong et al. The association between serum uric acid and asymptomatic intracranial arterial stenosis in middle-aged Koreans. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 28, n. 1, p. 14-22, 2018.

AMATO, Marco C. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*, v. 33, n. 4, p. 920-922, 2010.

ANZAI, Naohiko et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *Journal of biological chemistry*, v. 283, n. 40, p. 26834-26838, 2008.

BARLOW, Keith A. Hyperlipidemia in primary gout. *Metabolism-Clinical and Experimental*, v. 17, n. 3, p. 289-299, 1968.

BATTELLI, Maria Giulia et al. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2018.

BENNASAR-VENY, Miquel et al. Body adiposity index and cardiovascular health risk factors in Caucasians: a comparison with the body mass index and others. *PLoS One*, v. 8, n. 5, p. e63999, 2013.

BERGMAN, Richard N. et al. A better index of body adiposity. *Obesity*, v. 19, n. 5, p. 1083-1089, 2011.

BHATNAGAR, Vibha et al. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling. *Clinical kidney journal*, v. 9, n. 3, p. 444-453, 2016.

BOMBELLI, Michele et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *Journal of hypertension*, v. 36, n. 7, p. 1492-1498, 2018.

BORGHI, Claudio et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of hypertension*, v. 33, n. 9, p. 1729-1741, 2015.

BORGHI, Claudio et al. Serum uric acid levels are associated with cardiovascular risk score: a post hoc analysis of the EURIKA study. *International journal of cardiology*, v. 253, p. 167-173, 2018.

BRUCKI, Sonia MD et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq neuropsiquiatr*, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003.

BUZAS, Roxana et al. Serum uric acid and arterial hypertension—Data from Sephar III survey. *PLoS one*, v. 13, n. 7, p. e0199865, 2018.

CACHOFEIRO, Victoria et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 74, p. S4-S9, 2008.

CAPUANO, Vincenzo et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*, v. 18, n. 3, p. 159-164, 2017.

CASTELLI, W. P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *The Canadian journal of cardiology*, v. 4, p. 5A-10A, 1988.

CASTELLI, William P. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *Jama*, v. 256, n. 20, p. 2835-2838, 1986.

CASTELLI, William P.; ABBOTT, Robert D.; MCNAMARA, Patricia M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*, v. 67, n. 4, p. 730-734, 1983.

CAULFIELD, Mark J. et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS medicine*, v. 5, n. 10, p. e197, 2008.

CHEN, Po-Chih et al. Hyperuricemia is associated with decreased changes in heart rate variability after hemodialysis in non-diabetic patients. *Oncotarget*, v. 9, n. 9, p. 8738, 2018.

CHINO, Yukihiro et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & drug disposition*, v. 35, n. 7, p. 391-404, 2014.

CLEOPHAS, M. C. et al. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, v. 10, p. 129, 2017.

COOPER, Timothy M. et al. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*, v. 49, p. 94-100, 2015.

DA SILVA, Débora Martins et al. Reliability analysis of the heart autonomic control parameters during hemodialysis sessions. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, v. 61, n. 6, p. 623-630, 2016.

DE FREITAS, Verônica Porto et al. Sarcopenia is associated to an impaired autonomic heart rate modulation in community-dwelling old adults. *Archives of gerontology and geriatrics*, v. 76, p. 120-124, 2018.

DE MUTSERT, Renée et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study. *Metabolic syndrome and related disorders*, v. 16, n. 1, p. 54-63, 2018.

DOEHNER, Wolfram et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure—Emerging data and therapeutic implications. *International journal of cardiology*, v. 213, p. 15-19, 2016.

DU, Tingting et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*, v. 13, n. 1, p. 146, 2014.

EL DIN, Usama AA Sharaf; SALEM, Mona M.; ABDULAZIM, Dina O. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *Journal of advanced research*, v. 8, n. 5, p. 537-548, 2017.

ENOMOTO, Atsushi et al. Molecular identification of a renal urate–anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, v. 417, n. 6887, p. 447, 2002.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION–EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*, v. 21, n. 6, p. 1011-1053, 2003.

FADAEI, Shannon B. et al. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease. *Redox Report*, v. 22, n. 5, p. 197-204, 2017.

FANG, Jing; ALDERMAN, Michael H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*, v. 283, n. 18, p. 2404-2410, 2000.

FEIG, Daniel I. et al. Uric acid and the origins of hypertension. *The Journal of pediatrics*, v. 162, n. 5, p. 896-902, 2013.

FEIG, Daniel I. Hyperuricemia and hypertension. *Advances in chronic kidney disease*, v. 19, n. 6, p. 377-385, 2012.

FERNANDES-SILVA, Miguel M. et al. Adiposity, body composition and ventricular–arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *European journal of heart failure*, v. 20, n. 8, p. 1191-1201, 2018.

FIORENTINO, Teresa Vanessa et al. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta diabetologica*, v. 55, n. 8, p. 835-842, 2018.

FREITAS, Verônica Porto et al. Sarcopenia is associated to an impaired autonomic heart rate modulation in community-dwelling old adults. *Archives of gerontology and geriatrics*, v. 76, p. 120-124, 2018.

GAMELIN, Francois Xavier; BERTHOIN, Serge; BOSQUET, Laurent. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 38, n. 5, p. 887-893, 2006.

GRAYSON, Peter C. et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*, v. 63, n. 1, p. 102-110, 2011.

GUERRERO-ROMERO, Fernando et al. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Archives of medical research*, v. 47, n. 5, p. 382-387, 2016.

GUERRERO-ROMERO, Fernando et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 95, n. 7, p. 3347-3351, 2010.

GUZZETTI. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation (vol 112, pg 465, 2005). *CIRCULATION*, v. 112, n. 9, p. E122-E122, 2005.

HAENSEL, Alexander et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*, v. 33, n. 10, p. 1305-1312, 2008.

HAMER, Mark; O'DONOVAN, Gary. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: the English Longitudinal Study of Ageing. *The American journal of clinical nutrition*, v. 106, n. 1, p. 125-129, 2017.

HB, Irfan Ahamed et al. Insulin resistance and its associated comorbidities in young individuals: a HOMA study. *International Journal of Advances in Medicine*, v. 4, n. 1, p. 225, 2017.

HEDIGER, Matthias A. et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*, v. 20, n. 2, p. 125-133, 2005.

HOSOYAMADA, Makoto et al. Function and localization of urate transporter 1 in mouse kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 2, p. 261-268, 2004.

HULS, M. et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney international*, v. 73, n. 2, p. 220-225, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde. 2015.

JOHNSON, Richard J. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*, v. 41, n. 6, p. 1183-1190, 2003.

JOHNSON, Richard J. et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, v. 62, n. 10, p. 3307-3315, 2013.

JOHO, Shuji et al. Relation between prognostic impact of hyperuricemia and sympathetic overactivation in patients with heart failure. *Journal of cardiology*, v. 73, n. 3, p. 233-239, 2019.

JÚNIOR, Edvar Pereira Nascimento et al. The smoking habit negatively influences autonomic heart control in community-dwelling elderly adults. *Hellenic Journal of Cardiology*, v. 58, n. 4, p. 283-288, 2017.

KAHN, Henry S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC cardiovascular disorders*, v. 5, n. 1, p. 26, 2005.

KANG, Duk-Hee et al. Uric acid–induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 16, n. 12, p. 3553-3562, 2005.

KANG, Duk-Hee; HA, Sung-Kyu. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2014.

KHICHAR, Satyendra et al. Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: A case control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 11, n. 1, p. 19-23, 2017.

KIM, Seo Young et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, v. 62, n. 2, p. 170-180, 2010.

KLISIC, Aleksandra et al. Association between unfavorable lipid profile and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, v. 22, 2017.

KODAMA, Satoru et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 32, n. 9, p. 1737-1742, 2009.

KRAKAUER, Nir Y.; KRAKAUER, Jesse C. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PloS one*, v. 7, n. 7, p. e39504, 2012.

KRISHNAN, Eswar et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *American journal of epidemiology*, v. 176, n. 2, p. 108-116, 2012.

KUNIKULLAYA, K. U. et al. Correlation of serum uric acid with heart rate variability in hypertension. *Hipertension y riesgo vascular*, v. 32, n. 4, p. 133-141, 2015.

KURTHS, Jürgen et al. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 5, n. 1, p. 88-94, 1995.

KYROU, Ioannis et al. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study. *Atherosclerosis*, v. 279, p. 10-16, 2018.

LEBRÃO, Maria Lúcia; LAURENTI, Rui. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Revista brasileira de epidemiologia*, v. 8, p. 127-141, 2005.

LI, Min et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*, v. 232, n. 2, p. 265-270, 2014.

LIN, Xiaoyun et al. Gender-and Age-Specific Differences in the Association of Hyperuricemia and Hypertension: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Endocrinology*, v. 2019, 2019.

LIU, Jing et al. Relationship of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease and its inflammation progression in non-obese adults. *Hepatology Research*, v. 47, n. 3, p. E104-E112, 2017.

LIU, Ping; JIANG, Yunqi; MENG, Juan. Relationship between serum uric acid, metabolic syndrome and resting heart rate in Chinese elderly. *Obesity research & clinical practice*, v. 10, n. 2, p. 159-168, 2016.

LU, Wenjie et al. Uric acid produces an inflammatory response through activation of NF- κ B in the hypothalamus: implications for the pathogenesis of metabolic disorders. *Scientific reports*, v. 5, p. 12144, 2015.

LURBE, Empar et al. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *Journal of hypertension*, v. 36, n. 9, p. 1840-1846, 2018.

LYTVYN, Yuliya; PERKINS, Bruce A.; CHERNEY, David ZI. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Canadian journal of diabetes*, v. 39, n. 3, p. 239-246, 2015.

MALIK, Marek et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal*, v. 17, n. 3, p. 354-381, 1996.

MALTA, Deborah Carvalho; SZWARCOWALD, Célia Landmann. Lifestyles and chronic non-transmissible diseases of the Brazilian population according to the National Health Survey: balance of the main results. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 133, n. 4, p. 286-289, 2015.

MANDAL, Asim K.; MOUNT, David B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annual review of physiology*, v. 77, p. 323-345, 2015.

MATSUDO, S. et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Rev Bras ativ fis saúde*, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MAZIDI, Mohsen et al. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 32, n. 3, p. 266-270, 2018a.

MAZIDI, Mohsen et al. The link between insulin resistance parameters and serum uric acid is mediated by adiposity. *Atherosclerosis*, v. 270, p. 180-186, 2018b.

MCMULLAN, Ciaran J. et al. Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 12, n. 5, p. 807-816, 2017.

MUIESAN, Maria Lorenza et al. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *European Cardiology Review*, v. 11, n. 1, p. 54, 2016.

OTANI, Naoyuki et al. Effects of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertension Research*, v. 41, n. 11, p. 923, 2018.

PETERSEN, Kitt Falk et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, v. 300, n. 5622, p. 1140-1142, 2003.

PORTA, Alberto et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2007.

PORTA, Alberto et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 48, n. 11, p. 1282-1291, 2001.

PUDDU, Paolo et al. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of cardiology*, v. 59, n. 3, p. 235-242, 2012.

RAMIREZ, Maria Erika G.; BARGMAN, Joanne M. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy—A review. *Journal of advanced research*, v. 8, n. 5, p. 551-554, 2017.

RODRIGUES, Juliane Soares et al. Are Body Fat and Uric Acid associated with Cardiovascular Risk Scores? Cross-Sectional Analysis in the PROCARDIO-UFV Trial. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 30, n. 4, p. 313-324, 2017.

RUIZ-HURTADO, Gema; RUILOPE, Luis M. Hypertension and obesity: correlates with renin-angiotensin-aldosterone system and uric acid. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 16, n. 8, p. 559-560, 2014.

SAHAKYAN, Karine R. et al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Annals of internal medicine*, v. 163, n. 11, p. 827-835, 2015.

SAJADIEH, Ahmad et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *European heart journal*, v. 25, n. 5, p. 363-370, 2004.

SALGUEIRO, G. et al. Fenofibrate increases serum creatinine in a patient with familial nephropathy associated to hyperuricemia. *Nucleosides, nucleotides and nucleic acids*, v. 33, n. 4-6, p. 181-184, 2014.

SAUTIN, Yuri Y. et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2007.

SCHEEPERS, Lieke EJM et al. Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *Journal of hypertension*, v. 35, n. 10, p. 1968-1975, 2017.

SCHEFF, Jeremy D. et al. On heart rate variability and autonomic activity in homeostasis and in systemic inflammation. *Mathematical biosciences*, v. 252, p. 36-44, 2014.

SCHMIDT, Maria Inês et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHUSTER, Alexander K. et al. Decreased heart rate variability correlates to increased cardiovascular risk. *International journal of cardiology*, v. 203, p. 728-730, 2016.

SEYED-SADJADI, Neda et al. Visceral fat mass: is it the link between uric acid and diabetes risk?. *Lipids in health and disease*, v. 16, n. 1, p. 142, 2017.

SHIOZAWA, Aki et al. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *The Journal of Rheumatology*, v. 44, n. 3, p. 388-396, 2017.

SILVA, Anne Kastelianne França da et al. Sensitivity, specificity and predictive value of heart rate variability indices in type 1 diabetes mellitus. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 108, n. 3, p. 255-262, 2017.

SIMENTAL-MENDÍA, Luis E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, Martha; GUERRERO-ROMERO, Fernando. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.

SITI, Hawa N.; KAMISAH, Y.; KAMSI AH, J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular pharmacology*, v. 71, p. 40-56, 2015.

SKAK-NIELSEN, Helle et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PloS one*, v. 8, n. 3, p. e59121, 2013.

SPIGA, Rosangela et al. Uric acid is associated with inflammatory biomarkers and induces inflammation via activating the NF- κ B signaling pathway in HepG2 cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 37, n. 6, p. 1241-1249, 2017.

SUN, Dan-Qin et al. Serum uric acid: a new therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert opinion on therapeutic targets*, v. 20, n. 3, p. 375-387, 2016.

SUN, Nuo; YOULE, Richard J.; FINKEL, Toren. The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*, v. 61, n. 5, p. 654-666, 2016.

TCHERNOF, André; DESPRÉS, Jean-Pierre. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological reviews*, v. 93, n. 1, p. 359-404, 2013.

THAYER, Julian F.; YAMAMOTO, Shelby S.; BROSSCHOT, Jos F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*, v. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

THOMAS, Diana M. et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity*, v. 21, n. 11, p. 2264-2271, 2013.

TOWNEND, Jonathan N. et al. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension*, v. 25, n. 6, p. 1270-1275, 1995.

VALDEZ, Rodolfo et al. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 17, n. 2, p. 77-82, 1993.

VASQUES, Ana Carolina Junqueira et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes research and clinical practice*, v. 93, n. 3, p. e98-e100, 2011.

VERDECCHIA, Paolo et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension*, v. 36, n. 6, p. 1072-1078, 2000.

VINIK, Aaron I. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Frontiers in neuroscience*, v. 12, 2018.

VITART, Veronique et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nature genetics*, v. 40, n. 4, p. 437, 2008.

WANG, Ji et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*, v. 9, n. 12, p. e114259, 2014.

WARREN, John H. et al. Central and peripheral effects of angiotensin II on the cardiovascular response to exercise. *Journal of cardiovascular pharmacology*, v. 38, n. 5, p. 693-705, 2001.

WOODWARD, Owen M. et al. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 110, n. 13, p. 5223-5228, 2013.

WU, Audrey H. et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International journal of cardiology*, v. 213, p. 4-7, 2016.

WULSIN, Lawson R. et al. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100, n. 6, p. 2443-2448, 2015.

WULSIN, Lawson; HERMAN, James; THAYER, Julian F. Stress, autonomic imbalance, and the prediction of metabolic risk: A model and a proposal for research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 86, p. 12-20, 2018.

XIA, Ming-Feng et al. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Scientific reports*, v. 6, p. 38214, 2016.

XU, Liuqing et al. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*, v. 8, n. 59, p. 100852, 2017.

YU, Min-A. et al. Oxidative stress with an activation of the renin–angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*, v. 28, n. 6, p. 1234-1242, 2010.

YU, Xinwen et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *Journal of diabetes investigation*, 2018.

ZHANG, Jun-xia et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin–angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*, v. 48, n. 1, p. 135-142, 2015.

ZHANG, Lili et al. Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study. *American journal of epidemiology*, v. 177, n. 9, p. 923-932, 2013.

ZHANG, Mei-lin et al. Serum uric acid and appropriate cutoff value for prediction of metabolic syndrome among Chinese adults. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, p. 12-65, 2012.

ZHEN, Haitao; GUI, Fen. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomedical reports*, v. 7, n. 4, p. 325-330, 2017.