UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

STEPHANIE REZENDE ALVARENGA MOULIN MARES

ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

VITÓRIA
2020

STEPHANIE REZENDE ALVARENGA MOULIN MARES

ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Mill.
Coorientadora: Profª Drª Maria Penha Zago Gomes.

VITÓRIA
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

REGISTRO DE JULGAMENTO DA DEFESA DE TESE DO CANDIDATO AO TÍTULO DE DOUTOR PELO PPGCF/CCS/UFES

N°. Matrícula do(a) Candidato(a): 2015241084

A Comissão Julgadora examinou a Tese de Doutorado intitulada" **ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÕES COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR"**, apresentada e defendida publicamente pela aluna **Stephanie Rezende Alvarenga Moulin Mares** no dia 06 de março de 2020 às 14:30 h,e decidiu, por unanimidade, aprovar a referida tese de Doutorado e, portanto, declara que a aluna faz jus à obtenção do Título de Doutora em Ciências Fisiológicas.

Vitória – ES, 06 de março de 2020.

Prof. Dr. José Geraldo Mill
(Orientador)

Prof. Dr. Marcelo Perim Baldo
(Membro Externo)

Prof.Dr. Dalton Valentim Vassallo
(Membro Interno)

Profª. Drª. Valéria Valim
(Membro Externo)

Profª. Drª. Carmem Sartório
(Membro Interno)

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Moulin-Mares, Stephanie Rezende Alvarenga, 1987 -
M926a Ácido úrico sérico em crianças e adolescentes: distribuição e associação com fatores de risco cardiovascular / Stephanie Rezende Alvarenga Moulin-Mares – 2020.
83 f. : il.

Orientador(a): José Geraldo Mill.
Coorientador(a): Maria da Penha Zago Gomes.

Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Ácido úrico. 2. Fatores de risco. 3. Doenças cardiovasculares. 4. Crianças. I. Mill, José Geraldo. II. Zago-Gomes, Maria da Penha. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 612

Ao meu saudoso avô Mauro Borges Alvarenga *(in memorian)*: a cada ano que passa, sua presença se faz ainda mais necessária… a saudade aperta e novas conquistas surgem para lhe contar. Que eu, como sua “neta preferida”, possa sempre honrar o seu nome!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus: sem Ele, eu nem teria conseguido começar o curso.

Agradeço a confiança e a paciência de meu orientador Dr. José Geraldo Mill e ao apoio incondicional da minha coorientadora Drª Maria da Penha Zago Gomes.

Agradeço aos meus pais, que me amam muito, que me educaram e sempre se esforçaram por mim; e às minhas guardiãs em oração: avó Aparecida e madrinha Elzi.

Agradeço de forma especial a Divanei Zaniqueli, Polyana Oliosa e Eliane Faria, que aqui representam os árduos e criteriosos pesquisadores que durante anos coletaram dados das crianças desse projeto: vocês sempre terão minha gratidão e admiração! Podem contar comigo também!

Meus agradecimentos à Estação Conhecimento, pela disponibilidade e colaboração com as crianças; à FAPES (Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo), responsável pelo financiamento da primeira etapa da pesquisa (2014-2016); à Fundação VALE, responsável pelo financiamento da segunda etapa da pesquisa (2017-2020); ao Laboratórios Tommasi, responsável pela realização, sem custo, de todas as dosagens realizadas em sangue e urina; e à FEST (Fundação Espírito-Santense de Tecnologia), responsável pelo gerenciamento de recursos financeiros alocados ao projeto.

Deus também me presenteou com “amigos-pesquisadores” do Laboratório de Eletrofisiologia Cardiovascular da UFES, do HUCAM, do INCOR-SP e do Projeto ELSA BRASIL na UFMG e na USP. Aqui os represento por Enildo Broetto, o grande mestre que me ensinou a fazer pesquisa experimental com ratos entre outras coisas que somente um homem de valor e com grande experiência poderia ter a nobreza de repassar! Obrigada por todos os ensinamentos que vocês compartilharam comigo!

Agradeço à Profª Drª Adriana Girardi, do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do INCOR/USP, que abriu as portas do seu laboratório para fazermos pesquisa em colaboração, e, que junto com Dr. Mill, me deu a oportunidade de escrever um capítulo sobre *Pressão Arterial e Hipertensão em Crianças* do livro *Fisiologia Pediátrica*, pela Editora Atheneu, a quem também agradeço o apoio.

O doutorado também me proporcionou a prática da Docência na Universidade Vila

Velha (UVV), através do convite dos professores Mônica Colla e Paulo Alves. Agradeço à instituição por toda a troca de conhecimento proporcionada! Através da UVV tive a alegria de ter meus primeiros alunos próprios de Iniciação Científica: os futuros doutores Raphael Castiglione e Guilherme Pizetta. Com esses amigos publiquei o capítulo sobre *Judicialização de internação em UTI*, do livro *Direito em Saúde*, pela Editora EMESCAM, com o apoio de Drª Clenir Avanza, Dr. Gabriel Schulman e Dr. Gebran Neto.

À Marinha do Brasil, instituição da qual passei a fazer parte como Tenente Médica durante o Doutorado, agradeço pelo apoio e pelos ensinamentos que aqui apliquei. Graças a Deus, hoje consigo concluir essa etapa contando com a compreensão dos meus superiores e incentivo dos meus pares. Meu agradecimento especial ao Contra Almirante Médico José EDMILSON Ferreira da Silva, então Diretor Técnico de Ensino e Pesquisa do Hospital das Forças Armadas, por me permitir vislumbrar, através da oportunidade de conhecer seus laboratórios, a possibilidade de me tornar Oficial Médica e futura Pesquisadora na Marinha, e ao Capitão de Fragata Fábio Roberto BOCCA Santos, então Comandante do Corpo de Alunos do CIAW, pela autorização para fazer um treinamento do projeto ELSA Brasil.

Agradeço também a disponibilidade e a alegria de todas as 1.750 crianças e adolescentes participantes desse projeto. E a todos que têm amor por mim e me encorajaram a chegar até aqui, o meu muito obrigada!

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados gerais da amostra 42
Tabela 2 – Concentração de ácido úrico sérico de crianças e adolescentes, de acordo com o estágio puberal e o grupo etário e valores de p90 para cada grupo 44
Tabela 3 – Características antropométricas e bioquímicas, de acordo com os quartis de ácido úrico 46
Tabela 4 – Prevalência de fatores de risco cardiovascular, de acordo com a presença ou não de ácido úrico elevado..... 47
Tabela 5 – Correlação de Pearson entre características antropométricas e bioquímicas selecionadas e o ácido úrico sérico em meninas e meninas 51
Tabela 6 – Regressão Múltipla com relação aos níveis de ácido úrico 51
Tabela 7 – Prevalências de hiperuricemia em crianças e adolescentes em diversos países, ordenados de acordo com o número de participantes 55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo do ácido úrico e possíveis interferências relacionadas a medicamentos e depleção de volume 19
Figura 2 – Condições na infância e adolescência associadas à hiperuricemia 22
Figura 3 – Metabolismo da purina 23
Figura 4 – Número de crianças (em milhões) de 5 a 19 anos vivendo com sobrepeso ou obesidade em 2016, e o aumento (%) na prevalência de obesidade nessa faixa etária de 2010 para 2016, por regiões 26
Figura 5 – Síntese do ácido úrico. 29
Figura 6 – Determinantes da síndrome metabólica. Ácido úrico como um novo fator envolvido 32
Figura 7 – Seleção da amostra 41
Figura 8 – Distribuição do ácido úrico por sexo 42
Figura 9 – Médias de ácido úrico por sexo e grupo etário. A diferença significante é representada por asteriscos (** = p < 0,001) 43
Figura 10 – Barras expressando as médias de ácido úrico sérico conforme, a presença ou não de fatores de risco cardiovascular. As diferenças significantes são representadas por asteriscos (* = p < 0,005 e ** = p < 0,001) 49
Figura 11 – Dispersão dos valores de AUS demonstrando níveis maiores de AUS entre obesos, conforme o estágio puberal 50
Figura 12 – Dispersão do ácido úrico sérico (AUS) demonstrando a relação entre o ácido úrico e a massa magra (em A, meninos e em B, meninas) 53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%G	Percentual de Gordura
ANOVA	*Analysis of variance* (análise de variância)
AUS	Ácido úrico sérico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CIC	Clínica de Investigação Cardiovascular
cm	Centímetro
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DEXA	*Dual Energy X-ray absorptiometry*
Dl	Decilitro
DP	Desvio-padrão
EC	Estação Conhecimento
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDLc	Lipoproteína de alta densidade
HI	Hiperinsulinemia
HOMA	*Homeostasis Model Assessment*
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	*Interquartile rate* (intervalo inter-quartil)
L	Litro
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
Não HDLc	Colesterol Total menos HDLc

NCEP	*National Cholesterol Education Program*
NCHS	*National Center for Health Statistics*
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	*Odds Ratio* (razão de chances)
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C reativa
pIMC	Percentil de Índice de Massa Corporal
RCE	Relação cintura-estatura
ROS	Espécie reativa de oxigênio
s	Segundo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SM	Síndrome metabólica
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
SRA	Sistema renina-angiotensina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TG	Triglicerídeos
TG/HDL	Triglicerídeos/HDL
U	Unidade
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
zIMC	z-escore para Índice de Massa Corporal

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hiperuricemia em adultos está associada a doenças cardiovasculares. No entanto, falta informação sobre os determinantes do ácido úrico sérico (AUS) em crianças e adolescentes. Nosso objetivo foi determinar a distribuição do AUS em crianças e adolescentes e a possível associação entre os níveis aumentados de ácido úrico e fatores de risco cardiovasculares. **MÉTODOS:** Uma amostra de sangue em jejum foi coletada de 1.750 crianças e adolescentes (6-17 anos, 56% meninos), matriculadas na instituição denominada *Estação Conhecimento*, Serra/ES, Brasil. Valores de referência foram gerados para definir hiperuricemia (≥ percentil 90 de concentração de ácido úrico para o sexo e a faixa etária). A puberdade foi definida de acordo com a escala Tanner. O peso corporal, o percentual de gordura (%G) e a massa magra foram determinados através de balança de bioimpedância e calculado o percentil para idade e sexo do índice de massa corporal (pIMC). Os dados foram expressos como média ± desvio padrão. **RESULTADOS:** O grau de puberdade, a faixa etária e o sexo influenciam a distribuição do AUS, sendo a média de AUS maior entre os indivíduos que já tinham entrado na puberdade (4,2 ± 1,1 mg/dL) do que nos pré-púberes (3,6 ± 0,8 mg/dL; p <0,001), com uma diferença mais acentuada entre púberes do sexo masculino (4,4 ± 1,2 mg/dL) em relação ao sexo feminino (4,0 ± 1,0 mg/dL; p <0,001). Foram propostos os seguintes valores de referência de ácido úrico, baseado no p90 por sexo e grupo etário: de 06 a 10 anos: ≤ 4,8 mg/dL; de 10 a 13 anos: ≤ 5,7 mg/dL em meninos ≤ 5,2 mg/dL em meninas; e 14 a 17 anos: ≤ 6,4 mg/dL em meninos ≤ 5,3 mg/dL em meninas. A hiperuricemia foi associada a sobrepeso/obesidade (OR 3,5 IC 95% 2,6-4,8), circunferência abdominal aumentada (OR 3,7 IC 95% 2,7-5,1), dislipidemia (OR 2,8 IC 95% 1,9-4,1), pressão arterial aumentada (OR 1,9 IC 95% 1,1-3,3), percentual de gordura elevado (8,7% vs. 21,1% - OR 2.8 IC 95% 1.9-4.1), síndrome metabólica (OR 3,3 IC 95% 1,6-6,7) e hiperinsulinemia (OR 2,0 IC 95% 1,3-3,1). Indivíduos no quarto quartil de AUS, em comparação com aqueles no primeiro quartil, apresentaram maior idade, percentil de IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura e massa magra. Utilizando-se valor de referência de 5,5mg/dL, a prevalência de hiperuricemia em crianças e adolescentes foi de 10,3% da amostra. A massa magra foi a principal variável que se associou de forma independente para valores mais elevados de AUS. **CONCLUSÃO:** Valores mais elevados de AUS se associam a maior risco cardiovascular na infância

e na adolescência. Os principais fatores de risco cardiovascular associados à hiperuricemia nessa população foram sobrepeso/obesidade, circunferência abdominal aumentada, dislipidemia, percentual de gordura elevado, pressão arterial aumentada, resistência insulínica e síndrome metabólica.

Palavras-chave: Ácido úrico. Fatores de risco. Doenças cardiovasculares. Crianças.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hyperuricemia in adults is associated with cardiovascular diseases. However, there is lack of information regarding serum uric acid (SUA) determinants in children and adolescents. Our purpose was to determine the SUA distribution in schoolchildren and the possible association between increased SUA levels and cardiovascular risk factors. **METHODS:** A fasting blood sample was collected from 1.750 children and adolescents (6-18 years, 56% boys) enrolled in institution called *Estação Conhecimento*, Serra/ES, Brazil. Internal cut-offs were generated to define hyperuricemia (≥90th percentile of SUA concentration for sex and age group). Puberty was defined according to Tanner scale. Body weight and fat mass was determined with a bioimpedance scale. Data are given as mean ± standard deviation. **RESULTS:** The degree of puberty, age and sex influence the distribution of AUS, and the average of AUS was higher among individuals who had already entered puberty (4.2 ± 1.1 mg/dL) than in the prepubescent ones. (3.6 ± 0.8 mg/dL; p <0.001), with a greater difference between male pubertal (4.4 ± 1.2 mg / dL) compared to females (4.0 ± 1.0 mg / dL; p <0.001). The following uric acid reference values (p90 for sex and age group) was proposed: under 10 years: ≤ 4.8 mg/dL; from 10 to 13 years: ≤ 5.7 mg/dL in boys ≤ 5.2 mg/dL in girls; and 14 to 17 years: ≤ 6.4 mg/dL in boys ≤ 5.3 mg/dL in girls. Hyperuricemia was associated with overweight/obesity (OR 3.5 CI 95% 2.6-4.8), high waist circumference (OR 3.7 CI 95% 2.7-5.1), dyslipidemia (OR 2.8 95% CI 1.9-4.1), high blood pressure (OR 1.9 95% CI 1.1-3.3), high fat percentage (8,7% vs. 21,1% - OR 2.8 IC 95% 1.9-4.1), metabolic syndrome (OR 3.3 95% CI 1.6-6.7) and hyperinsulinemia (OR 2.0 95% CI 1.3-3.1). Individuals in the fourth quartile of AUS compared to those in the first quartile had higher age, pIMC, waist circumference, percentage of fat and lean mass. Using a reference value of 5.5mg/dL, the prevalence of hyperuricemia in children and adolescents was 10.3% of the sample. Lean mass was the main variable independently associated with higher AUS values. **CONCLUSION:** Higher AUS values are associated with higher cardiovascular risk in childhood and adolescence. The main cardiovascular risk factors associated with hyperuricemia in this population were overweight/obesity, high waist circumference, dyslipidemia, high fat percentage, high blood pressure, hyperinsulinemia and metabolic syndrome.

Keywords: Uric acid. Risk factors**.** Cardiovascular diseases. Children.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15
1.1 ÁCIDO ÚRICO E RISCO CARDIOVASCULAR 15
1.2 DISTRIBUIÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO ENTRE GRUPOS POPULACIONAIS 16
1.3 ÁCIDO ÚRICO, VALORES DE REFERÊNCIA E PREVALÊNCIAS DE HIPERURICEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES 18
1.4 METABOLISMO DO ÁCIDO ÚRICO 19
1.5 ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA 22
1.6 ÁCIDO ÚRICO E OBESIDADE 26
1.7 ÁCIDO ÚRICO E DISLIPIDEMIA 28
1.8 ÁCIDO ÚRICO E SÍNDROME METABÓLICA 28
1.9 OBJETIVOS 33
2 MÉTODOS 34
2.1 DESENHO DO ESTUDO 34
2.2 ASPECTOS ÉTICOS 34
2.3 AMOSTRA ESTUDADA 35
2.4 COLETA DE DADOS 35
2.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO 36
2.5.1 Análise laboratorial 38
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA 40
3 RESULTADOS 41
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES 41
3.2 DISTRIBUIÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO SÉRICO 42
3.3 ASSOCIAÇÕES DO ÁCIDO ÚRICO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR 45
4 DISCUSSÃO 54
5 CONCLUSÃO 63
REFERÊNCIAS 64
APÊNDICE A – MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) 78
TERMO DE CONSENTIMENTO 78
APÊNDICE B – MODELO DO TERMO DE ASSENTIMENTO (TA) 79

APÊNDICE C – FORMULÁRIO PADRÃO DE AVALIAÇÃO DOS PARTICIPANTES 80
APÊNDICE D – PONTOS DE CORTE PARA PERCENTUAL DE GORDURA DE ACORDO COM SEXO E IDADE 82
ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 83

1 INTRODUÇÃO

1.1 ÁCIDO ÚRICO E RISCO CARDIOVASCULAR

A hiperuricemia em adultos está associada a fatores de risco cardiovascular. No entanto, falta ainda conhecimento mais aprofundado sobre a associação do ácido úrico sérico (AUS) com tais fatores em crianças e adolescentes. Os principais fatores de risco para evolução de doenças cardiovasculares na população infanto-juvenil são: história familiar de doença cardiovascular, sexo masculino, alimentação inadequada, inatividade física, pressão arterial elevada, dislipidemia, sobrepeso/obesidade, diabetes e marcadores inflamatórios (NIH e NHLBI, 2011).

A importância de se investigar o tema é que níveis elevados de ácido úrico na infância ou adolescência podem servir de marcador para o desenvolvimento futuro de doenças cardiovasculares e cardiometabólicas. A prevenção nessa fase da vida é fundamental, pois as alterações ateroscleróticas, que são a causa das doenças cardiovasculares, podem se iniciar já na infância (GENOVESI *et al.*, 2019; BERENSON *et al*., 2002). Além disso, quanto maior o número desses fatores de risco cardiovascular, maior é o risco de desenvolver aterosclerose ainda na infância e na adolescência (BERENSON *et al*., 1998).

Para isso, no entanto, há necessidade de se descrever com mais detalhes os determinantes do AUS nessa população e estabelecer quais seriam os seus valores de referência em diferentes fases do ciclo vital.

Esse estabelecimento de valores de referência para o AUS não é simples, pois as concentrações sanguíneas desse analito dependem de uma complexa interação entre fatores alimentares, mais massa muscular e capacidade excretora renal (FATHALLAH-SHAYKH e CRAMER, 2014; MOSCA *et al*., 2017, LUCIANO *et al*., 2017; ALVIM *et al*., 2019).

O ácido úrico vem sendo associado à hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumento da circunferência abdominal e síndrome metabólica (SM), especialmente em indivíduos de cor preta (MELLEN *et al*., 2006). As evidências dessa associação em afro-americanos já estão bem consolidadas na literatura. Mais recentemente, nosso grupo de pesquisa mostrou associação forte entre essas variáveis também em negros

africanos (MOULIN *et al*., 2016). Níveis aumentados de AUS podem estar também associados com o desenvolvimento de aterosclerose, a doença cardiovascular mais frequente e que leva aos desfechos isquêmicos mais prevalentes em adultos, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico (FATHALLAH-SHAYKH e CRAMER, 2014). Como consequência, níveis elevados de ácido úrico em fases precoces da vida poderiam representar um alerta para adoção de medidas mais rígidas de prevenção de doenças crônicas com alta prevalência em adultos.

O Brasil, assim como outros países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, apresentou um rápido crescimento das mortes de causa cardiovascular após a transição epidemiológica de meados do século passado (DI CESARE *et al*., 2013; VILLELA *et al*., 2016). Por isso, é cada vez maior a importância de se compreender os mecanismos de origem e desenvolvimento da doença aterosclerótica e iniciar medidas e tratamentos já na infância. O estabelecimento de estratégias para o controle dos fatores de risco para aterosclerose na infância e na adolescência é fundamental nesse sentido. Estima-se que as novas gerações terão uma expectativa de vida cada vez maior e uma taxa de fecundidade cada vez menor, gerando uma população envelhecida e assim exposta a esses fatores por mais tempo. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia e de acordo com as estatísticas de mortalidade estimadas para 2040, o Brasil será o país que apresentará o maior aumento relativo das taxas de mortalidade cardiovascular entre países populosos em desenvolvimento (SBC e SBEM, 2005).

Em adultos, AUS elevado vêm sendo colocado como marcador de fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular propriamente dita. Os limites de normalidade para o AUS para maiores de 18 anos estão bem consolidados na literatura. No entanto, existem poucos trabalhos mostrando quais seriam os valores normais de AUS em crianças e adolescentes, e como ele se distribui, especialmente quanto ao sexo, grupo etário e à raça/cor.

1.2 DISTRIBUIÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO ENTRE GRUPOS POPULACIONAIS

As prevalências de hiperuricemia vêm aumentando nas últimas décadas e variam de acordo com sexo, idade e ancestralidade, sendo mais altas entre indivíduos do sexo masculino e não-brancos (ZHU *et al*, 2011; PALMER *et al*., 2007). O receptor

renal de ácido úrico ABCG2, por exemplo, apresenta diferença em sua expressão em função da etnia (SAKIYAMA *et al*., 2014). No entanto, em um estudo realizado no Brasil não foi encontrada relação entre etnia e prevalência de hiperuricemia em adultos brancos e não-brancos, o que poderia ser explicado pelo alto grau de mistura racial na população brasileira (RODRIGUES *et al*., 2012).

Com relação à diferença entre os sexos, uma das explicações pode estar relacionada a uma predisposição genética de maior reabsorção de urato nos rins. Os níveis mais altos de AUS nos homens podem ser parcialmente explicados pelo aumento da expressão renal de ABCG2 em homens em comparação às mulheres (DEHGHAN *et al*., 2008). No entanto, a associação de uma mutação no ABCG2 é significativamente mais forte em mulheres na pós-menopausa. Essa alteração está associada a modificações hormonais que podem explicar os valores mais altos de AUS em mulheres na pós-menopausa em comparação com àquelas com produção normal de estrogênio (ZHANG *et al*. 2013).

Nessa perspectiva, a chance de se encontrar hiperuricemia estaria associada a clássicos fatores de risco cardiovascular modificáveis, mas também a um fator não-modificável, que seria a herança genética. Um estudo com trabalhadores mexicanos identificou e avaliou dois diferentes polimorfismos genéticos em adultos e crianças: *SLC2A9* e o *ABCG2.* A prevalência de hiperuricemia aumentou conforme mais alelos com a mutação fossem encontrados. O estudo sugere que pode haver interações ambientais nessa expressão genética (RIVERA-PAREDEZ *et al*., 2019).

A idade parece ser variável com forte correlação positiva com os níveis de AUS. Vários trabalhos mostram que o ácido úrico vai aumentando ao longo dos anos (TANG *et al*., 2010; OYAMA *et al*., 2006), com diferenças importantes entre médias de AUS entre crianças e adolescentes (LUCIANO *et al*., 2017). Clifford *et al*. (2011) demonstrou esse aumento do AUS ao longo dos anos, pesquisando crianças de 6 meses a 17 anos; e identificou que a diferença entre os sexos começava a ser significante a partir dos 12 anos de idade.

No *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007-2008, com adultos norte-americanos, a prevalência geral de hiperuricemia foi de 21% em adultos americanos, sendo 22% entre brancos e 26% entre afro-americanos (ZHU *et al*.,

2011). Um estudo feito pelo nosso grupo com adultos negros de Angola encontrou uma prevalência de hiperuricemia de 25% (MOULIN *et al*., 2016).

1.3 ÁCIDO ÚRICO, VALORES DE REFERÊNCIA E PREVALÊNCIAS DE HIPERURICEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Uma revisão de literatura feita por Kubota *et al*. (2019) sobre hiperuricemia em crianças mostrou que atualmente são utilizados diferentes valores de referência para definir hiperuricemia, sendo 4,9 mg/dL o menor ponto de corte e 8,0 mg/dL o maior. Não há um padrão bem estabelecido entre os autores.

O estudo coreano KNHANES, com 1.256 participantes, definiu hiperuricemia como AUS > 6,6 mg/dL para 10-11 anos (ambos os sexos) e > 7,7 mg/dL para rapazes e > 5,7 mg/dL para moças de 12 a 18 anos (LEE *et al*., 2019). No entanto, esses valores nos parecem muito altos, uma vez que homens adultos têm valor superior de AUS estabelecido em 7,2 mg/dL e mulheres em 6,0 mg/dL. Acima de 7,0 mg/dL, haveria risco maior de cristalização e deposição nos tecidos, estando assim as concentrações superiores associadas a doenças tradicionalmente associadas à hiperuricemia, como gota e nefrolitíase. Esse ponto de solubilidade do AUS também é utilizado em trabalhos científicos como ponto de corte da normalidade em adultos.

Ford *et al*. (2007), utilizando o valor de referência de 5,5 mg/dL publicaram na revista *Circulation* o resultado da análise dos exames de 1.370 adolescentes norte-americanos, a partir dos dados do estudo NHANES 1999-2002. Eles encontraram uma prevalência de 30,2% de hiperuricemia.

No Brasil, um outro trabalho também utilizando 5,5 mg/dL como valor de referência identificou uma prevalência de AUS de 12,4% entre 129 crianças e adolescentes obesas (CARDOSO *et al*., 2013).

Também utilizando o valor de referência de 5,5mg/dL, Modino *et al*. (2012) encontraram em 148 crianças obesas da Espanha uma prevalência de 53%.

No Japão, utilizando o ponto de corte de 7,0 mg/dL, a prevalência de hiperuricemia numa amostra de 1.729 participantes de 9 a 15 anos foi de 8,8% (OYAMA *et al*., 2006).

Utilizando como valor de referência um ponto de corte interno, baseado nos valores que estavam um desvio-padrão acima da média para o grupo etário (entre 5,9 a 6,2 mg/dL), japoneses avaliaram 1.027 crianças e adolescentes obesas e encontraram uma prevalência de 20,7% de hiperuricemia (TANG *et al*., 2010).

Um estudo italiano com 1.364 crianças brancas com sobrepeso/obesidade estabeleceu como limite superior da normalidade o percentil 75 para o sexo e grupo etário da amostra estudada, com valores entre 5,2 a 7,7 mg/dL. Encontraram uma prevalência de hiperuricemia de 18% (LUCIANO *et al*., 2017).

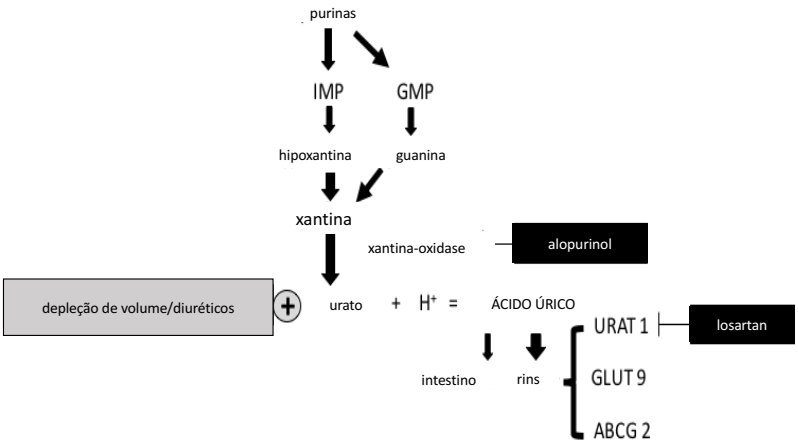
Valores altos isolados de AUS em crianças, sem a presença de gota ou nefrolitíase, podem não ser adequadamente valorizados pelo pediatra (KUBOTA *et al*., 2019). No entanto, trabalhos como este desenvolvido por nosso grupo, poderiam ressaltar a importância de valorizar níveis aumentados de AUS como marcador de fatores classicamente associados a maior risco cardiovascular de desenvolver clinicamente doenças como hipertensão arterial e aterosclerose no futuro.

Daí parte a importância de se identificar a distribuição de ácido úrico em crianças saudáveis, em nosso caso crianças brasileiras, avaliando os limites a serem estabelecidos dentro de um raciocínio de bom senso médico, relevância clínica e fatos estatísticos.

1.4 METABOLISMO DO ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico é um produto da degradação das purinas (Figura 1). Sua produção se dá no fígado e nos rins pela ação da xantina-oxidase.

Figura 1 – Metabolismo do ácido úrico e possíveis interferências relacionadas a medicamentos e depleção de volume



Quando há grande oferta de purinas na circulação e/ou dificuldade na excreção de seu metabólito, o AUS se eleva, o que chamamos de hiperuricemia.

Devido a possíveis pontos de desequilíbrio no metabolismo do ácido úrico, existem condições na infância e adolescência que são associadas à hiperuricemia:

- Gota: é o acúmulo de cristais de urato que se depositam nas membranas sinoviais de articulações como dedos e joelhos. Em adultos essa afecção é desencadeada em pessoas predispostas e que se alimentam com grande quantidade de proteínas e excesso de consumo de bebidas alcóolicas. Por isso a manifestação é muito rara entre crianças sem comorbidades (KUBOTA *et al*., 2019).

- Nefrolitíase: a hiperuricosúria, ou seja, a alta concentração de cristais de urato no sistema pielocalicial, é uma das principais causas de nefrolitíase na infância (IMRAN *et al*., 2017; NASERI *et al*., 2010).

- Doenças cardíacas congênitas: em crianças que nasceram com cardiopatia cianótica, a hiperuricemia é comumente encontrada. Postula-se que o uso de diuréticos e algum grau de insuficiência renal poderiam influenciar negativamente na excreção do urato; além disso, a hipóxia crônica pode contribuir para esse aumento (RODRIGUEZ-HERNÁNDEZ *et al*., 2018).

- Desidratação: a desidratação, em presença de gastroenterite, por exemplo, poderia diminuir a excreção de urato, e por isso causar uma hiperuricemia transitória, com melhora após reidratação (PALUMBO *et al*., 2010). Entre os agentes causadores de gastroenterite, o rotavírus é o mais frequentemente associado à hiperuricemia (KOVACS *et al*., 1987); talvez pelo maior grau de desidratação causado por essa infecção especificamente. Além disso, Matsuo *et al*. (2016) sugerem que a hiperuricemia seja causada também pela diminuição da excreção de urato via receptor intestinal ABCG2 que ficaria deficiente devido à lesão do epitélio intestinal.

- Asma Brônquica: hipóxia e desidratação são possíveis mecanismos associados à hiperuricemia. Segundo Abdulnaby *et al*. (2016), o grau de elevação do AUS poderia servir como marcador de gravidade da doença.

- Apneia do Sono: um estudo feito com crianças obesas com síndrome da apneia do sono mostrou correlação entre a saturação de oxigênio e os níveis de AUS (VERHULST *et al*., 2007);

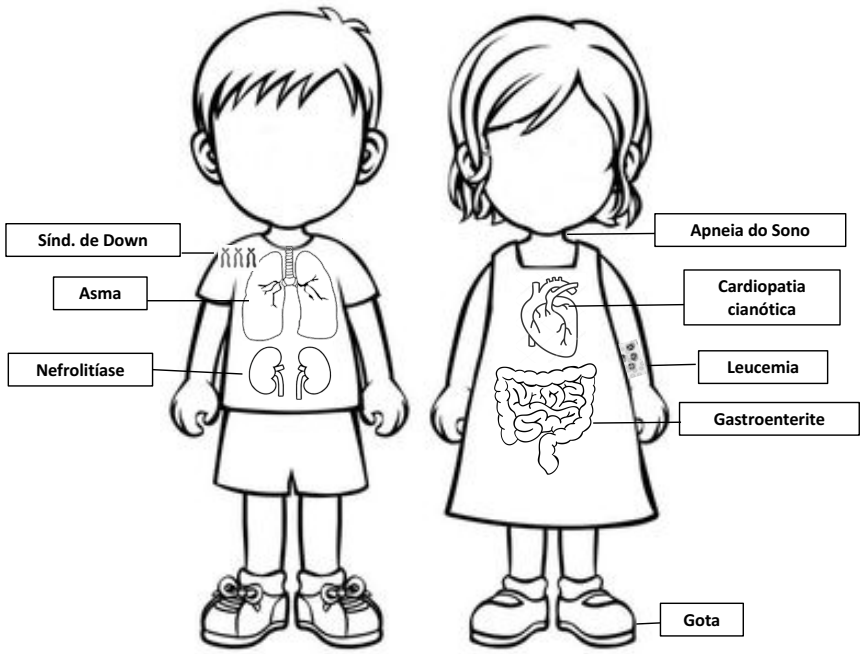
- Doenças hematológicas: tanto a doença em si (NAGAI *et al*., 2011), quanto pela síndrome de lise tumoral. Os núcleos celulares dos leucócitos entram na corrente sanguínea e as purinas desses núcleos são metabolizadas em ácido úrico (GALARDY *et al*., 2013).

- Síndrome de Down: as crianças com essa trissomia cromossomial apresentam níveis elevados de AUS desde o nascimento (KASHIMA *et al*., 2014). Foi descrito que esses indivíduos têm uma predisposição genética de apresentar níveis elevados das enzimas que metabolizam a purina (PUUKKA *et al*., 1986); além de haver a hipótese de que os níveis elevados de AUS poderiam ser uma resposta ao desbalanço na produção de radicais livres que acompanha essa síndrome, sendo, portanto, uma possível resposta antioxidante compensatória (GARLET *et al*., 2013).

A capacidade antioxidante do ácido úrico é ainda controversa. Como será detalhado mais adiante, a conversão das purinas em ácido úrico leva à geração de radicais livres. Porém o urato poderia servir como um tampão e balancear espécies reativas de oxigênio mais danosas. Sendo assim, num contexto de síndrome metabólica por exemplo, onde há influência de radicais livres, a presença de hiperuricemia poderia ser um marcador de tentativa do organismo de produzir mais ácido úrico para contrabalançar a produção aumentada de ROS mais agressivos.

Essas condições na infância e adolescência associadas à hiperuricemia estão resumidas na Figura 2.

Figura 2 – Condições na infância e adolescência associadas à hiperuricemia



Do ponto de vista epidemiológico, na ausência dessas comorbidades que se associam à hiperuricemia, estudos internacionais mostram que níveis mais elevados de ácido úrico são encontrados com mais frequência na presença de clássicos fatores de risco cardiovascular: hipertensão arterial, obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e síndrome metabólica.

Nesse caso, o que os pediatras recomendam é que, a princípio, seja tratado o fator desencadeador da hiperuricemia (WILCOX,1996).

A seguir, essas associações do AUS com fatores de risco cardiovascular serão detalhadas.

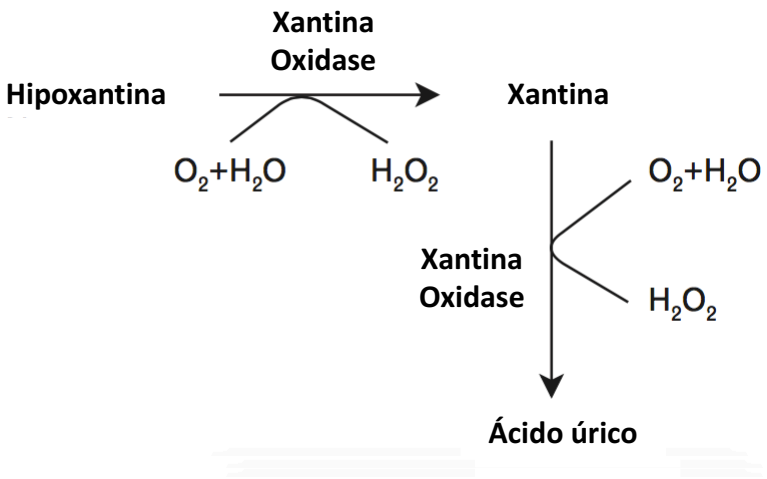
1.5 ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão é uma doença prevalente em todo mundo. No Brasil, estudos populacionais trazem uma prevalência de cerca de 30% em adultos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). São vários os fatores que podem influenciar os níveis pressóricos. Em adultos, os níveis de AUS estão diretamente relacionados aos níveis de pressão arterial (DYER *et al*. 1999; MELLEN *et al*., 2006).

Alguns estudos propõem que a elevação do AUS faça parte da cadeia de eventos de desencadeamento da hipertensão essencial (FEIG *et al*., 2013; PUDDU *et al*.,

2012). Estudos experimentais também investigam essa relação de causa e efeito. Mazzali *et al*. (2002) identificaram que a hiperuricemia induz arteriolopatia renal primária em ratos. Além disso, outros mecanismos propostos para esta associação seriam a estimulação do sistema renina-angiotensina (SRA) e o aumento da geração de radicais livres. As espécies reativas de oxigênio (EROS) reduzem a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial, aumentando o tono arteriolar e a resistência periférica total. Além disso, induzem a aderência de leucócitos à célula endotelial, causando mais geração de EROS (BATTELLI *et al*., 2014; SCHEEPERS *et al*., 2017) (Figura 3).

Figura 3 – Metabolismo da purina



Nota: A xantina oxidase quebra a hipoxantina à xantina e a xantina ao ácido úrico, gerando espécies reativas de oxigênio (EROS). As EROS podem causar estresse oxidativo e reduzir a biodisponibilidade do vasodilatador óxido nítrico. Fonte: Adaptado de Scheepers *et al.*, 2017.

Esse aumento do tono arteriolar e da resistência vascular periférica poderia inicialmente não ser percebido na medida estática da pressão arterial por um esfingnomanômetro em crianças, porém técnicas mais sensíveis poderiam identificar o aumento dessa rigidez arterial. Um exemplo é a medida da Velocidade da Onda de Pulso (VOP). Essa é uma técnica relativamente nova, que ainda não foi introduzida na prática clínica, mas que parece trazer relevantes informações sobre risco de desenvolver hipertensão arterial, inclusive em crianças. Na perspectiva de se validar valores de referência de VOP para essa faixa etária, um estudo multicêntrico incluiu as crianças brasileiras também avaliadas por nosso trabalho (ZHAO *et al*., 2019b).

Parece que o aumento do IMC é um dos mecanismos associados a esse aumento da VOP (BALDO *et al*., 2018; LOPEZ *et al*., 2018). Um estudo feito com essa mesma população de crianças e adolescentes do presente estudo mostrou que valores de VOP mais altos são encontrados ao longo do desenvolvimento puberal e entre adolescentes negros (ZANIQUELI *et al*., 2017).

Diversos estudos internacionais mostraram que o AUS se associou a uma pressão arterial (PA) mais alta. O *Bogalusa Heart Study*, com 2.614 crianças e adolescentes entre 4 e 18 anos, mostrou que o AUS estava associado com níveis mais elevados da PA média (PAM) em meninas negras. O estudo também mostrou que níveis elevados de AUS estavam associados a um aumento mais acelerado da pressão arterial na infância e níveis mais altos de pressão arterial persistiam na idade adulta em indivíduos brancos e negros (ALPER *et al*., 2005).

Estudo feito no *Baylor College of Medicine* verificou que, entre crianças com pressão arterial elevada que, de fato, tinham hipertensão essencial, 89% tinham hiperuricemia (AUS ≥ 5,5 mg/dL) e a média de AUS era maior (6,7 ± 1,4 mg/dL) do que nos controles (3,6 ± 0,8 mg/dL) (FEIG e JOHNSON, 2003).

Outro estudo com 3.778 crianças chinesas entre 10 e 15 anos também mostrou associação do AUS com níveis mais altos de PA diastólica (PAD) (PAN *et al*., 2014). No Reino Unido, resultados com 117 crianças e adolescentes de 0 a 17 anos mostraram a mesma associação com a PA sistólica (PAS) (NOONE *et al*., 2013).

Viazzi *et al*. (2013), com 501 crianças italianas entre 6 e 18 anos normotensas e hipertensas, mostrou que o AUS estava associado ao z-scores mais altos da PAS e PAD. Anos depois, esse mesmo grupo publicou resultado do *follow-up* com 248 crianças italianas de 8 a 13 anos que realizaram seguimento por 1,5 anos. A análise longitudinal mostrou que o AUS basal estava associado com pressão arterial sistólica mais alta (ajustado por IMC, HOMA e estágio puerperal) ao final do período de acompanhamento (VIAZZI *et al*, 2016).

Resultados semelhantes foram encontrados no Japão com 5.303 crianças de 10 a 15 anos acompanhadas por sete anos (SUN *et al*., 2015). Assim, o ácido úrico tem sido postulado como um fator de risco modificável para hipertensão essencial na infância.

Palmer *et al*. (2010) mostrou um aumento significativo da pressão arterial dos tercis de ácido úrico mais baixo para mais alto em mulheres africanas. Já nos resultados de Gonçalves *et al*. (2015), que conduziram o *EPIteen Study*, um estudo transversal, em Portugal, com 1.286 adolescentes (média 17 anos), nenhuma diferença significativa na PA foi encontrada entre os quartis de AUS.

O estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) mostrou que o ácido úrico era um preditor independente da incidência de hipertensão em homens americanos negros (DYER *et al*. 1999).

Os participantes do estudo Atherosclerosis Risk in *Communities* (ARIC) também mostraram que níveis mais altos de AUS estavam associados à hipertensão, especialmente em homens negros americanos (MELLEN *et al*., 2006). Além disso, uma metanálise concluiu que a hiperuricemia estava associada a um maior risco de hipertensão incidente, independentemente de variáveis de confusão (WANG *et al*., 2014).

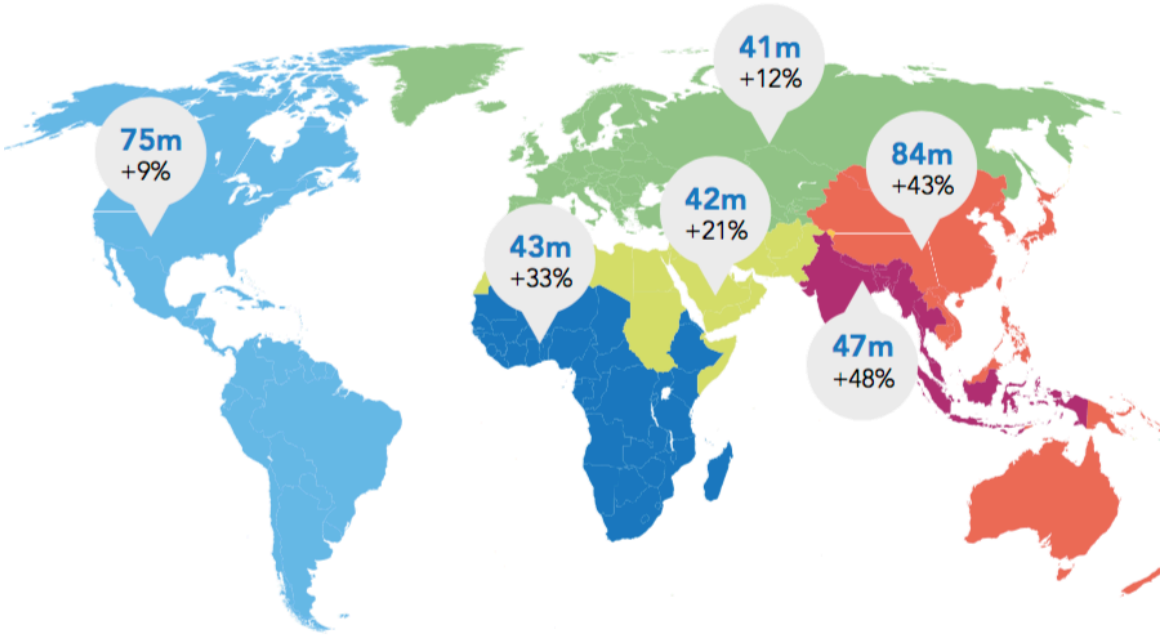
Para avaliar a influência da atividade da xantina-oxidase, foi feito um estudo com 246 crianças com a idade entre 6 e 7 anos. Além de o ácido úrico ter se associado a escores z mais altos de PAD na análise multivariada, índices mais elevados de ácido úrico/xantina e xantina/hipoxantina foram associados com maiores escores z de PAD. Os achados suportam o papel do ácido úrico como determinante da pressão arterial e confirmaram a hipótese de que um aumento da atividade da xantina-oxidase, refletida pelos índices aumentados de purina, estavam associados à cadeia de eventos que levam ao aumento da pressão arterial (SCHEEPERS *et al*., 2017).

Embora a maioria dos estudos sejam transversais, esses resultados apoiam que o ácido úrico elevado está relacionado ao desenvolvimento da hipertensão.

1.6 ÁCIDO ÚRICO E OBESIDADE

A obesidade infantil é um problema mundial. Afeta não só os países desenvolvidos, mas também aqueles em desenvolvimento e subdesenvolvidos. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que em 2017 havia mais de 38 milhões de crianças vivendo com sobrepeso ou obesidade; sendo que o aumento da prevalência de sobrepeso/obesidade com relação a 2010 foi mais expressivo nos países pobres (OMS, 2018), conforme mostra a Figura 4.

Figura 4 – Número de crianças (em milhões) de 5 a 19 anos vivendo com sobrepeso ou obesidade em 2016, e o aumento (%) na prevalência de obesidade nessa faixa etária de 2010 para 2016, por regiões



Fonte: OMS, 2018.

Essa pandemia traz também impactos financeiros. Estima-se que a obesidade no adulto custe U$ 2 trilhões por ano. O excesso de gordura corporal existe em mais de 50% dos adultos nos países desenvolvidos e na maioria dos países em desenvolvimento. Esse aumento de adiposidade vem atingindo parcelas progressivamente crescentes de crianças e adolescentes (OMS, 2018). Com o aumento da obesidade infantil, a tendência é desses custos ficarem cada vez maiores.

Segundo um estudo de 2016 publicado na revista *The Lancet*, analisando múltiplos trabalhos já publicados e dados de 128 milhões de crianças, o resultado mais recente

que se tem é de uma prevalência média mundial de obesidade infantil de 5,6% entre meninas e 7,8% entre meninos. A prevalência entre os países de alta renda *per capta* manteve-se em platô e uma tendência de crescimento acelerado da obesidade entre crianças da Ásia (NCD-Risk, 2017).

No Brasil, o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) realizado com cerca de 75.000 adolescentes brasileiros de 12 a 17 anos mostrou prevalência de 8,4% de obesidade (BLOCH *et al*., 2016).

Um outro trabalho brasileiro com 2.162 adolescentes das escolas do município de Búzios, no interior do estado do Rio de Janeiro, avaliou obesidade na faixa etária de 10 a 19 anos. O resultado encontrado foi de 2,4% de obesos entre o sexo masculino e 3,6% entre o sexo feminino (SILVA *et al*., 2016).

Nesse cenário, o AUS aparece como um marcador de obesidade, identificada a partir da classificação pelo percentil de IMC, cuja associação é ratificada pelas evidências relacionados à obesidade central: associação do AUS com circunferência abdominal aumentada, valores mais elevados de relação cintura-estatura (RCE) e percentual de gordura alto.

Katsa *et al*. (2019) estudaram a relação do AUS e circunferência abdominal aumentada em 110 estudantes entre 5 e 12 anos na Grécia e encontraram correlação positiva entre essas duas variáveis.

O percentual de gordura tem sido proposto como um bom marcador para identificar dislipidemia, inclusive melhor que o IMC e a RCE em crianças. Um estudo com parte dessa mesma amostra de crianças do nosso trabalho mostrou que, com relação a essas três variáveis, no caso das meninas, o percentual de gordura alto foi o único que se associou com níveis mais altos de colesterol não-HDL (OLIOSA *et al*., 2019a). Além disso, o excesso de gordura corporal aumentou a chance de se encontrar colesterol total alto (OLIOSA *et al*., 2019b). No caso do ácido úrico e percentual de gordura em crianças, um estudo japonês com 1.281 crianças e adolescentes demostrou que a média de AUS entre aqueles que tinham percentual de gordura alto era maior (5,9 ± 1,5 mg/dL) do que as que tinham normal essa variável (5,2 ± 1,2 mg/dL) (OYAMA *et al*, 2006), sugerindo que o AUS poderia ser utilizado como um indicador relacionado à obesidade.

1.7 ÁCIDO ÚRICO E DISLIPIDEMIA

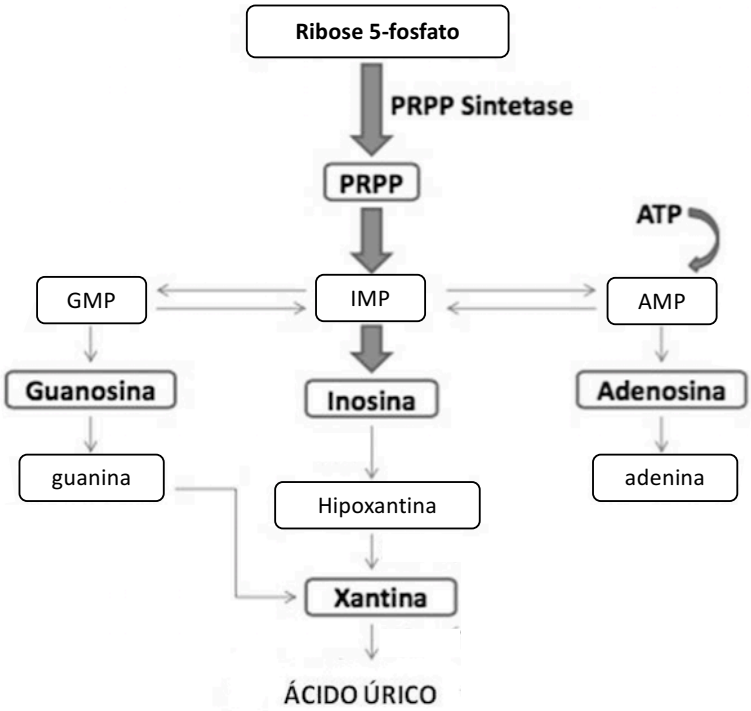
Nesse mesmo estudo grego citado anteriormente, Katsa *et al*. (2019) encontraram que o AUS apresentou uma correlação positiva com o índice Triglicerídeos(TG)/HDL e negativa com os valores de HDL-colesterol (HDLc).

Um outro trabalho feito na Grécia mostrou que, entre as crianças com sobrepeso/obesidade, AUS elevado foi associado com níveis mais baixos de HDLc (KIZILAY *et al*., 2019).

1.8 ÁCIDO ÚRICO E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) ocorre em geral, na presença de obesidade, principalmente quando de origem central. A circunferência abdominal aumentada, que representa a obesidade central, é um dos fatores da SM. Ela vem acompanhada de um conjunto de alterações do metabolismo glicídico e lipídico. Vale notar que o processo de síntese do ácido úrico inicia-se com a Ribose-5-fosfato, derivada do metabolismo glicídico (GOIS *et al.*, 2013) (Figura 5).

Figura 5 – Síntese do ácido úrico.



Nota: O processo inicia-se com a Ribose-5-fosfato, derivada do metabolismo glicídico. Fonte: Adaptado de Gois *et al.*, 2013.

A hiperuricemia está relacionada ao consumo de alimentos ricos em purina, como carne, peixe e feijão (CHOI *et al.*, 2005). Porém, um consumo aumentado de frutose também leva ao aumento de AUS, através de sua metabolização. Essa substância é comumente usada para adoçar bebidas como refrigerantes e sucos industrializados, muito consumidos por crianças, e é associada à obesidade infantil e à SM.

Mais recentemente, tem havido muitos estudos associando os níveis séricos de ácido úrico à ingestão da frutose. Pesquisadores norte-americanos fizeram um estudo de dose-resposta com 85 indivíduos saudáveis com relação ao consumo de bebidas com alto teor de frutose advinda do xarope de milho. Nos Estados Unidos é grande a utilização de desse produto para adoçar alimentos industrializados. No Brasil, o xarope de milho é utilizado especialmente na formulação de sucos industrializados. Os resultados mostraram maiores concentrações de AUS quanto maior era a concentração de frutose na bebida ingerida (STANHOPE *et al.*, 2015).

Dados robustos associam a hiperuricemia à SM. Em adultos, dados do NHANES com cerca de 8.000 participantes com mais de 20 anos mostram que a prevalência de

SM aumenta conforme há um aumento dos níveis de AUS (CHOI *et al*., 2007), além de diversos estudos epidemiológicos mostraram que os níveis séricos de ácido úrico estão intimamente associados ao aumento na incidência da SM (NAGAHAMA *et al*., 2014; SUI *et al.*, 2008).

Achado comum em presença de SM é a presença de níveis pressóricos elevados. Muitos estudos têm mostrado que nesta situação o AUS também se encontra aumentado. Alguns trabalhos, inclusive, sugerem que a elevação do AUS deveria constituir um dos componentes da SM.

Por meio dos dados do já citado *Bogalusa Heart Study*, se identificou, não só a associação do AUS com a pressão arterial, mas também associação com a presença de SM na infância (SUN *et al*., 2014).

O estudo polonês de Krzystek-Korpacka *et al*. (2011) com 174 crianças também demonstrou essa associação entre maior frequência de SM diante de valores mais elevados de AUS. Dados semelhantes foram encontrados por Modino *et al*. (2012) com 148 crianças na Espanha.

Fisiopatologicamente, a SM tem como base a obesidade central e a resistência à insulina, via adipocitocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo visceral (KAHN *et al.*, 2005).

A hiperinsulinemia pode reduzir a excreção renal de urato que poderia ser uma possível explicação para se encontrar hiperuricemia entre pacientes com hiperinsulinemia. Um estudo de Fachini et al. (1991), feito a partir da análise do clearence de urato de adultos saudáveis, mostrou que a resistência insulínica foi inversamente relacionada à depuração urinária de ácido úrico, gerando um aumento na concentração sérica de ácido úrico. Inclusive, pacientes diabéticos que administram insulina exógena, têm níveis mais altos de AUS. A insulina parece aumentar a reabsorção de urato via estimulação do receptor renal URAT 126 e co-transportador Na-dependente de ânion no túbulo proximal. Além disso, a leptina pode afetar a reabsorção renal de urato.

Na SM há envolvimento de produção de radicais livres e isso pode aumentar a concentração de adenosina, que, além de aumentar a produção de urato através de

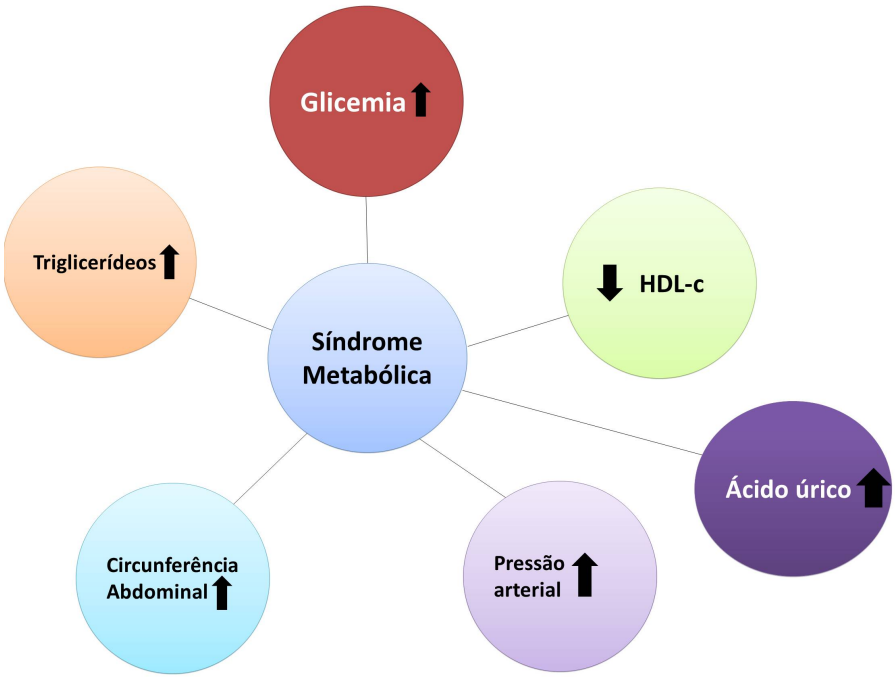
sua metabolização, também tem a capacidade de aumentar a reabsorção renal de urato (KANBAY *et al*., 2016).

Assim, parece que a modulação da concentração de AUS pela resistência à insulina é exercida ao nível do rim; e a hiperuricemia seria consequência da hiperinsulinemia (KANBAY *et al*., 2016).

Entre crianças obesas, a prevalência de SM é alta. Um estudo feito com 470 crianças americanas com diferentes graus de obesidade, publicado na revista *New England Journal of Medicine*, demonstrou que quanto mais grave era a obesidade, maior era a chance de se encontrar SM. Cada aumento do zIMC em 0,5 unidade já era suficiente para aumentar significativamente a chance de se encontrar SM mais frequentemente (WEISS *et al*., 2004).

Existe uma relação positiva entre os níveis de ácido úrico, obesidade e resistência à insulina (VUORINEN-MARKKOLA *et al.*, 1994). Kizilay *et al*. (2019) mostrou que essa associação entre AUS elevado e níveis de insulina de jejum e HOMA índice também existe para crianças. Dessa maneira, sugere-se que o ácido úrico seja mais que um biomarcador da SM, exercendo papel fundamental na gênese da SM (KANBAY *et al.*, 2016), até porque, como dito anteriormente, o ácido úrico estaria inserido na cadeia de eventos que causa o aumento da pressão arterial e um dos fatores para ocorrência de SM é, exatamente, a ocorrência de PA elevada (Figura 6).

Figura 6 – Determinantes da síndrome metabólica. Ácido úrico como um novo fator envolvido



Como detalhado anteriormente, em adultos, a hiperuricemia está associada a fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, obesidade e síndrome metabólica (COUTINHO *et al*., 2007 e KANBAY *et al*., 2016), bem como a desfechos cardiovasculares, como doença arterial coronariana (DAC) (GROSSMAN *et al*., 2014). Uma metanálise concluiu que o AUS é um preditor independente de mortalidade cardiovascular (ZHAO *et al*., 2013).

No entanto, a associação dos níveis de AUS e risco cardiovascular em crianças e adolescentes tem sido menos investigada. Além disso, faltam dados sobre a distribuição do AUS e a prevalência de hiperuricemia na população brasileira abaixo de 18 anos. Como a incidência de fatores de risco cardiovasculares vem aumentando nessa faixa etária, é essencial obter essas informações.

1.9 OBJETIVOS

- Verificar a distribuição do ácido úrico na infância e adolescência;

- Determinar valores de referência de ácido úrico em crianças e adolescentes, conforme sexo e grupo etário;

- Verificar possíveis associações de ácido úrico elevado com fatores de risco cardiovascular, nessa faixa etária.

2 MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo quantitativo, descritivo e analítico, de corte transversal, desenvolvido por coleta e análise de dados bioquímicos, antropométricos, sociodemográficos e de hábitos de vida em crianças e adolescentes matriculados na instituição social *Estação Conhecimento* (EC), localizada na cidade de Serra/Espírito Santo.

A EC atua nas áreas de esporte, cultura, geração de renda, educação, saúde e proteção social. As ações sociais da EC, idealizadas pela Fundação Vale, contam com recursos financeiros da Vale e recursos do Fundo da Infância e da Adolescência e da Lei de Incentivo ao Esporte. A instituição atende crianças a partir de 6 anos até 18 anos. Sua programação inclui atividades esportivas (programa Brasil Vale Ouro), culturais (programa Vale Música), educativas (robótica, convivência e cidadania, incentivo à leitura, arte urbana e circense, inglês e apoio pedagógico) e profissionalizantes (programa Empreendedores do Futuro e cursos para grupos de geração de renda) (FUNDAÇÃO VALE, 2017).

A EC oferece atividades de contraturno para crianças e adolescentes que estejam regularmente matriculadas na rede municipal de ensino de Serra/ES, e que necessitem de apoio social. Portanto, a maioria dos atendidos pelo projeto são pertencentes aos estratos socioeconômicos mais baixos da população.

O presente trabalho é parte de um projeto mais abrangente intitulado *Determinantes da elevação da pressão arterial em crianças e adolescentes de diferentes ancestralidades*.

2.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), sob o número 725.488 (ANEXO A).

Os responsáveis pelos participantes receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e as crianças e adolescentes só entraram para a

pesquisa após esse consentimento. Além disso, os adolescentes de 12 a 17 anos também assinaram o Termo de Assentimento (TA) (APÊNDICE B).

2.3 AMOSTRA ESTUDADA

A coleta de dados teve início em outubro de 2014. Cerca de 1.100 crianças e adolescentes matriculados na instituição naquela época foram convidados a participar do projeto por meio de carta enviada pelo Serviço Social da EC aos pais ou responsáveis. Desses, 856 compareceram ao Centro de Investigação do ELSA-ES com o TCLE assinado para avaliação de fatores de risco cardiovascular. Numa segunda etapa, iniciada em agosto de 2017, foi feito um levantamento das crianças que estavam matriculadas na EC e que não haviam participado da primeira etapa do projeto. Elas foram convidadas a participar pelo mesmo veículo (carta enviada aos pais ou responsáveis). Nesta segunda etapa, toda a coleta de dados foi feita nas instalações da própria EC com o uso dos mesmos instrumentos (questionários, aparelhos para medida da pressão arterial, balança de bioimpedância, etc.), usados na primeira etapa. Participaram dessa segunda etapa de coleta de dados 648 crianças e adolescentes da mesma faixa etária (6 a 17 anos). Foram incluídas também 296 crianças de escolas públicas advindas do entorno da Universidade, examinadas da mesma forma no Centro de Investigação do ELSA-ES. No total, foram incluídos no projeto 1.800 participantes, sendo excluídos desta análise 50 participantes por não terem dados completos para as finalidades deste estudo (coleta de sangue, medidas de pressão, etc.) ou por apresentarem comorbidades ou uso de medicamentos que pudessem influenciar nas análises.

Os critérios de exclusão para a análise dos dados apresentados foram: comorbidades e/ou uso de medicamentos que poderiam influenciar os resultados, como antidiabéticos orais, insulina, estatinas e corticoides.

2.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados na Clínica de Investigação Cardiovascular (CIC) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) no período de outubro de 2014 a outubro de 2019.

A confirmação do jejum (entre 10 e 14h) era realizada na chegada dos participantes à CIC, quem em seguida eram encaminhados para esvaziamento vesical necessário à obtenção das medidas antropométricas e bioimpedância. Posteriormente à coleta de sangue, eram realizados o desjejum e os demais procedimentos.

Foi elaborado, como instrumento de coleta de dados, um formulário semiquantitativo com perguntas sobre aspectos socioeconômicos, de saúde, hábitos de vida e de atividade física, realizado por entrevistador treinado. Para o presente estudo, foram utilizadas perguntas e espaços determinados dentro do formulário, que continham os exames utilizados (APÊNDICE C).

2.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

A raça/cor foi determinada segundo o padrão do IBGE (2011) por um único entrevistador que levou em consideração alguns fenótipos típicos, incluindo a cor da pele, a textura do cabelo, o formato do nariz e dos lábios. Com base nessas observações e na classificação autorreferida para os maiores de 12 anos, os indivíduos foram classificados como 'brancos', 'pretos', 'pardos' ou 'indígenas'. Não foram identificados indivíduos com o padrão 'asiático' ou 'amarelo'.

A estatura foi medida com os indivíduos descalços, em posição ereta e olhar horizontal em antropômetro de parede (*Seca Corporation*, Alemanha) com precisão de 0,1 cm. O peso foi obtido em balança eletrônica calibrada, com precisão de 50 g, com os indivíduos usando apenas roupa de banho. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula de Quetelet e fornecido em kg/m^2.

A composição corporal (massa magra e percentual gordura – %G) foi obtida por bioimpedância tetrapolar (*InBody* 230, *Biospace*, Seul, Coréia do Sul), em jejum e após esvaziamento vesical. Para classificação do %G foram utilizados os parâmetros adotados por Freedman et al. (2009) (APÊNDICE D). Esse método é classificado como não invasivo, indolor, livre de radiação, rápido, seguro e simples podendo ser utilizado como ferramenta para identificar a medida real de diferentes compartimentos corporais na população adulta e pediátrica (PIETROBELLI *et al*., 2003; CÔMODO *et al*., 2009). Lim *et al*. (2009) verificou a fidedignidade da bioimpedância tetrapolar com oito eletrodos confrontando com *Dual Energy X-ray absorptiometry* (DEXA) em

crianças de 3 a 13 anos, relatando que bioimpedâncias com menos de 4 eletrodos não são fidedignas para estimar a composição corporal de crianças e adolescentes, uma vez que estes estão com os segmentos corporais em transformação. Kriemler *et al*. (2009) também validaram em crianças a análise da composição corporal por bioimpedância.

Para aferição do perímetro da cintura, foi utilizada fita inextensível da marca *Sanny-Medical* com precisão de 0,1 cm. Foi utilizado como ponto de medida da cintura, o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca. Para a classificação da circunferência abdominal foram seguidos os critérios adotados por Taylor *et al.* (2000).

Os pontos de corte para definir o estado nutricional foram obtidos do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000), revisão das curvas lançadas em 1977 pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS) de uma amostra de crianças e adolescentes provenientes do estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* de 1963 a 1994 (NHANES). Os critérios para determinação do estado nutricional seguem os percentis (p) do IMC por sexo e idade: Baixo peso: ≤ p5, Eutrofia: p5 ao <p85, Sobrepeso: p85 ao< p95, Obesidade ≥ p95 (KUCZMARSKI *et al*., 2002).

Todos os indivíduos foram submetidos à aferição da pressão arterial na posição sentada através de um esfingnomanômetro automático com braçadeira de tamanho compatível com o indivíduo (*Omron*® 705CP; *Intellisense*, Tokyo, Japan), após 5 minutos de repouso. A medida foi feita seguindo as orientações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), por três vezes, com intervalo de um minuto entre elas. A primeira medida foi descartada e o valor a ser considerado foi a média das duas medições seguintes. Quando a diferença de pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD) entre a segunda e a terceira medida foi maior que 5 mmHg, foi feita uma quarta medição e o valor a ser considerado foi a média das três últimas medições.

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi feito de acordo com os critérios do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (2004), que também são adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2005), onde a HAS é definida para os percentis de PAS e/ou PAD maiores que o percentil 95 para o sexo, idade e altura.

O estágio do desenvolvimento puberal foi avaliado por meio de informações autorreferidas com auxílio de imagens disponibilizadas pelo Ministério da Saúde (MS, 2014). As crianças e adolescentes indicavam nas figuras o estágio de desenvolvimento dos pelos pubianos (ambos os sexos), das mamas (meninas) e da genitália (meninos). Todos foram classificados nos estágios de 1 a 5 da escala de Tanner sendo o estágio 1 denominado de 'pré-puberal', os estágios de 2 a 4 de 'puberal' e o estágio 5 de 'pós-puberal' (MARSHALL e TANNER, 1969).

Além da subdivisão por estágio puberal, os participantes foram divididos por grupo etário: 6 a 9 anos, 10 a 13 anos e 14 a 17 anos.

2.5.1 Análise laboratorial

Amostras de sangue foram coletadas em jejum, por venopunção no antebraço (após a concordância da criança ou adolescente em relação ao procedimento) e imediatamente centrifugadas para posterior transporte do soro para um laboratório único (Tommasi Laboratórios – Vitória/ES), onde foram feitas dosagens de glicose, insulina, ácido úrico, creatinina, colesterol total (CT), HDL colesterol (HDLc) e triglicerídeos. A fração LDL colesterol (LDLc) foi estimada pela fórmula de Friedewald (1972). Serum insulin levels were measured using an electrochemiluminescence immunoassay and all dosages were performed with commercially available kits. Insulin resistance (IR) was estimated using HOMA-IR index: (2) [fasting insulin (U/mL) × fasting glucose (mmol/L)/22.5] [19]; and was defined using the cutoff of 3.16 for HOMA-IR, as previously set for boys and girls [20].

O CT foi considerado elevado quando acima de 170mg/dL, LDLc elevado quando acima de 130mg/dL, HDLc baixo quando menor que 45mg/dL e triglicerídeos elevados quando acima de 130mg/dL. Esses valores de referência para crianças e adolescentes foram estabelecidos a partir do *National Cholesterol Education Program* (NCEP, 1992), que são também adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2005). Dislipidemia foi diagnosticada quando pelo menos um desses valores estava alterado.

A síndrome metabólica (SM) nessa faixa etária foi definida pela presença de três ou mais dos seguintes critérios: circunferência abdominal ≥ percentil 90 para sexo e

idade; triglicerídeos ≥ 110 mg/dL; HDLc < 40 mg/dL; pressão arterial ≥ percentil 90 para sexo, idade e altura; e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL (COOK *et al.*, 2003).

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade da distribuição dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal foram apresentados como média ± desvio padrão (DP) e comparados utilizando teste t de Student (para dois grupos) ou análise de variância (ANOVA) seguida do teste *post-hoc* de *Tukey* (para três ou mais grupos). Os dados com distribuição não-normal foram expressos por mediana e intervalo interquartil (*interquartile rate* - IQR) e comparados por teste de Mann-Whitney.

Os dados das variáveis categóricas foram apresentados como número de participantes (n) e porcentagem (%) e analisados pela razão de chance de associação (*Odds ratio – OR*), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e teste qui-quadrado.

Correlação de Pearson foi realizada para determinar a relação entre o ácido úrico e as variáveis antropométricas e laboratoriais.

Regressão linear foi usada para estimar os coeficientes angulares (β) entre o ácido úrico e a variáveis de interesse. Regressão linear múltipla foi utilizada para detectar se o nível do ácido úrico sérico poderia ser predito por alguma dessas variáveis.

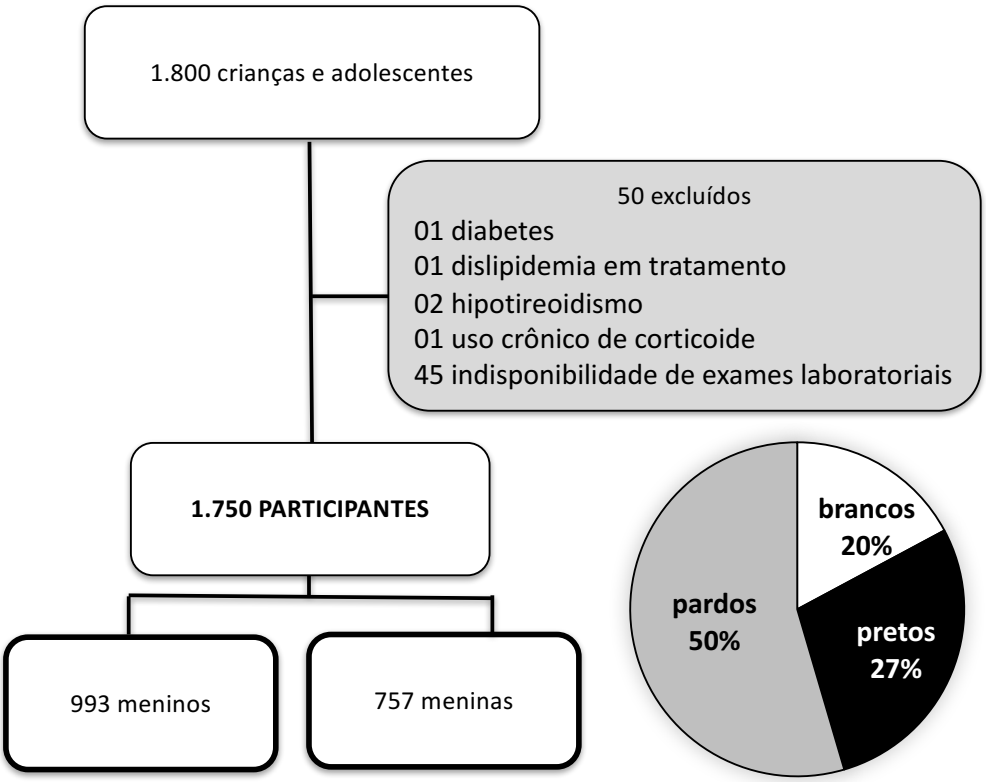
Todas as análises foram realizadas com auxílio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 e o nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES

Participaram do estudo 1.800 crianças e adolescentes. Foram excluídos da análise 05 participantes que tinham doenças que poderiam influenciar na análise (01 por diabetes, 01 por dislipidemia em tratamento, 02 por hipotireoidismo e 01 por uso crônico de corticoide) e 45 que não tinham disponíveis os resultados de exames laboratoriais, a maioria por não ter feito a coleta de sangue. Foram então incluídas nesta análise os dados de 1.750 crianças e adolescentes. A Figura 7 mostra a distribuição de indivíduos avaliados.

Figura 7 – Seleção da amostra



Dos 1.750 participantes, 1.188 eram crianças (de 6 a 12 anos – 68%) e 562 adolescentes (de 13 a 17 anos – 32%), sendo 993 meninos e 757 meninas. Conforme mostra a Tabela 1, meninos e meninas tinhas características semelhantes em relação à idade, à cor da pele e ao estágio puberal.

Tabela 1 – Dados gerais da amostra

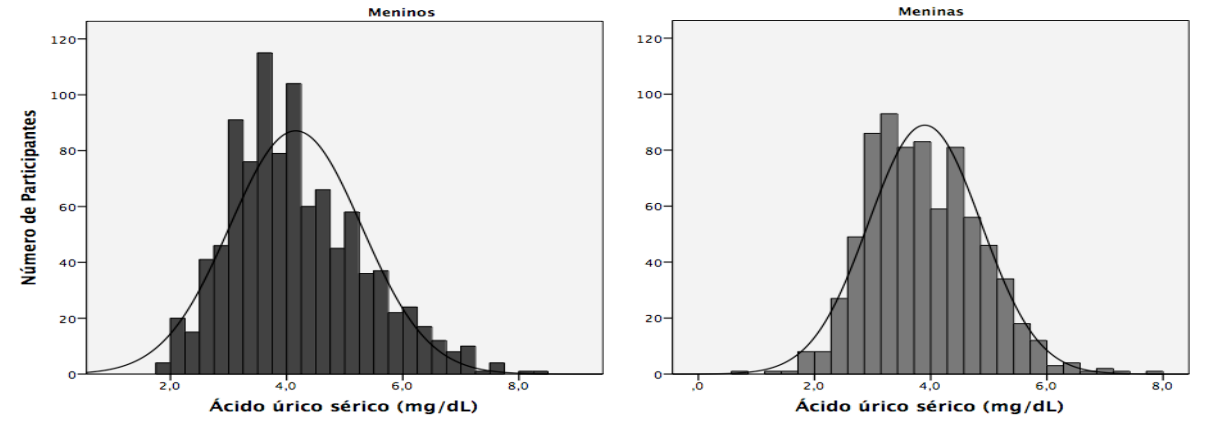
Características	Toda amostra		Meninos		Meninas		p-valor
	n		n	%	n	%	
	1.750		993	(56%)	757	(44%)	
Idade (anos)	11,1	± 2,6	11,1	± 2,5	11,2	± 2,6	0,496
Raça/Cor							
Branca	356	(20%)	198	(20%)	158	(21%)	0,592
Preta	467	(27%)	273	(28%)	194	(26%)	0,382
Parda	868	(50%)	490	(49%)	378	(50%)	0,724
Estágio Puberal							
Pré-púbere	422	(24%)	243	(25%)	179	(24%)	0,643
Púbere	1123	(64%)	630	(63%)	493	(65%)	0,551
Pós-Púbere	156	(9%)	90	(9%)	66	(9%)	0,775

Valores contínuos são expressos em média ± desvio-padrão e analisados utilizando teste t de Student para amostras independentes. Proporções são expressas em n (%) e analisadas pelo teste qui-quadrado.

3.2 DISTRIBUIÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO SÉRICO

A Figura 8 apresenta a distribuição de ácido úrico em meninos e meninas.

Figura 8 – Distribuição do ácido úrico por sexo

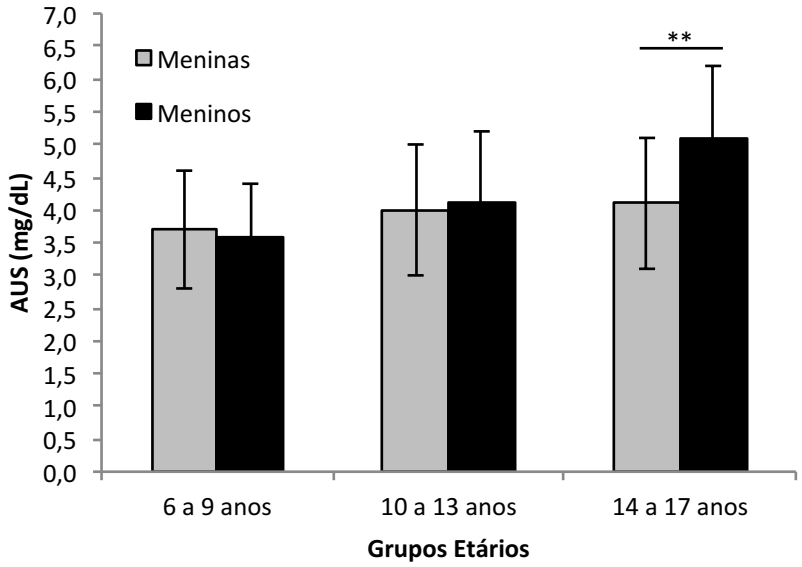


Considerando toda a amostra (crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos), a concentração de AUS variou entre 0,6 e 8,4 mg/dL, com média geral igual a 4,0 ± 1,0 mg/dL. Meninos tinham níveis mais altos de AUS que meninas.

Analisando apenas os adolescentes (13 a 17 anos), a concentração de AUS também variou entre 0,6 e 8,4 mg/dL, porém com uma média mais alta: 4,6 ± 1,1 mg/dL.

A Figura 9 apresenta as médias de AUS por sexo e grupo etário, demonstrando um aumento dos valores ao longo dos anos, sendo esse mais expressivo em meninos, tendo a diferença surgido a partir dos 14 anos.

Figura 9 – Médias de ácido úrico por sexo e grupo etário. A diferença significante é representada por asteriscos (** = p < 0,001)



Os limites superiores de ácido úrico em adultos já estão bem estabelecidos na literatura, sendo de até 7,2 mg/dl em homens e 6,0 mg/dl em mulheres (ZHU et al., 2011).

No entanto, para crianças e adolescentes, não há ainda uma padronização bem estabelecida. Alguns trabalhos utilizam o ponto de corte fixo de 5,5mg/dL tanto para meninos, quanto para meninas, independentemente da idade. Na tentativa de identificar limites superiores na faixa etária abaixo de 18 anos, verificou-se então a distribuição de ácido úrico de acordo com o estágio puberal para meninos e meninas e seus percentis 90 (tabela 2).

Observou-se que a concentração de ácido úrico foi maior conforme se apresentava o estágio puberal (pré-púbere, púbere e pós-púbere). Isso tanto na amostra total,

quanto analisando separadamente meninos e meninas, sendo os valores maiores em meninos (tabela 2).

Observou-se também que os grupos etários entre 6 a 9 anos, 10 a 13 anos e 14 a 17 anos tinham valores semelhantes aos grupos classificados de acordo com o estágio puberal. Dessa forma foi feito esse agrupamento por faixa etária, de modo a identificar suas médias e o p90 de cada grupo etário, de acordo com o sexo, na perspectiva de identificar limites superiores e usar tais valores de forma cotidiana para análise de exames laboratoriais (Tabela 2).

Tabela 2 – Concentração de ácido úrico sérico de crianças e adolescentes, de acordo com o estágio puberal e o grupo etário e valores de p90 para cada grupo

Estágio Puberal	Pré-puberal	Puberal	Pós-puberal	p90		
Total	3,6 ± 0,8	4,1* ± 1,1	4,8* ± 1,2	Pré-puberal	Puberal	Pós-puberal
Meninos	3,6 ± 0,8	4,3* ± 1,1	5,2* ± 1,1	4,6	5,8	6,6
Meninas	3,6 ± 0,8	4,0* ± 1,0	4,1* ± 1,1	4,7	5,2	5,4
Grupo Etário	6 a 9 anos	10 a 13 anos	14 a 17 anos	p90		
Total	3,6 ± 0,8	4,1* ± 1,1	4,6* ± 1,1	6 a 9 anos	10 a 13 anos	14 a 17 anos
Meninos	3,6 ± 0,8	4,1 ± 1,1	5,1* ± 1,1	4,5	5,7	6,4
Meninas	3,7 ± 0,9	4,0 ± 1,0	4,1 *± 1,0	4,8	5,2	5,3

Valores expressos em média ± desvio-padrão (mg/dL). ANOVA.
* p-valor < 0.05 (teste post-hoc de Tukey em relação ao estágio pré-puberal)

Considerando-se esses 6 diferentes pontos de corte para definir hiperuricemia (de acordo com sexo e grupo etário) com relação ao p90, 11,4% da amostra foi considerada como tendo AUS elevado e os demais, AUS normal. Ao realizar a análise com um ponto de corte fixo em 5,5 mg/dL (valor também utilizado em alguns outros trabalhos feitos com crianças e adolescentes), a prevalência de hiperuricemia foi de 10,3% na amostra total e 19,4% entre os adolescentes.

Foi feito também um teste ANOVA 2 vias para avaliar a influência tanto do sexo quanto da faixa etária com relação aos valores de AUS. Observou-se um efeito de interação entre o sexo e o grupo etário ($p < 0,001$), estando essa diferença estatística entre os sexos presente apenas entre os indivíduos mais velhos (na faixa do terceiro grupo etário).

A média de idade de início de puberdade (estágio 2 de Tanner) foi de 11,8 ± 1,2 anos (11,9 ± 2,1 anos em meninos e 11,7 ± 2,2 anos em meninas), com 75,7% dos meninos e das 76,6% meninas atingindo Tanner II antes dos 13 anos.

Analisando-se esse aspecto com relação à presença ou não de obesidade, nas crianças não-obesas, a média de idade de início da puberdade foi de 11,9 ± 2,1 anos e nas obesas, 11,1 ± 2,3 anos (sendo 11,2 ± 2,2 em meninos e 11,0 ± 2,2 anos em meninas); portanto, o início da puberdade foi mais precocemente iniciado em crianças obesas ($p < 0,001$), com 87,5% dos meninos e 82,0% das meninas atingindo Tanner II antes dos 13 anos.

A média de AUS foi maior entre os indivíduos que já tinham entrado na puberdade (4,2 ± 1,1 mg/dL) do que nos pré-púberes (3,6 ± 0,8 mg/dL; $p <0,001$), com uma diferença mais acentuada entre os que já tinham entrado na puberdade do sexo masculino (4,4 ± 1,2 mg/dL) em relação ao sexo feminino (4,0 ± 1,0 mg/dL; $p <0,001$).

Ainda sobre a distribuição do AUS, verificamos não haver diferença das médias AUS entre brancos e não-brancos ($p = 0,946$), nem diferença entre a frequência de ácido úrico elevado ($p = 0,863$).

3.3 ASSOCIAÇÕES DO ÁCIDO ÚRICO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Estratificou-se a amostra de acordo com quartis de ácido úrico, e foram avaliadas as características antropométricos e bioquímicas relacionadas a fatores de risco cardiovascular, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Características antropométricas e bioquímicas, de acordo com os quartis de ácido úrico

Características	1º quartil (<3,3)	2º quartil (3,3-3,9)	3º quartil (4,0-4,6)	4º quartil (≥4,7)	p-valor
Idade (anos)	10,0 ± 2,3	10,7 ± 2,4*	11,3 ± 2,5*	12,7 ± 2,4*	**< 0,001**
IMC percentil	46,4 ± 30,2	51,5 ± 31,6	57,6 ± 31,0*	65,4 ± 30,0*	**< 0,001**
Circunferência abdominal (cm)	59,7 ± 8,0	62,4 ± 8,6*	65,5 ± 10,3*	71,7 ± 11,6*	**< 0,001**
RCE	0,43 ± 0,05	0,43 ± 0,05	0,44 ± 0,07	0,45 ± 0,07*	**< 0,001**
Massa magra (Kg)	14,0 ± 4,0	15,5 ± 4,5*	18,3 ± 6,0*	23,0 ± 7,7*	**< 0,001**
Percentual de gordura	21,4 ± 7,8	22,7 ± 9,0	23,3 ± 9,9*	22,9 ± 9,6*	**0,001**
PAS (mmHg)	101,7 ± 8,1	102,4 ± 8,1	104,1 ± 9,4*	108,1 ± 9,1*	**< 0,001**
PAD (mmHg)	60,5 ± 6,3	61,0 ± 6,3	60,6 ± 7,0	62,1 ± 7,0*	**0,002**
Creatinina (mg/dl)	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,3*	0,7 ± 0,2*	**< 0,001**
Colesterol total (mg/dl)	148 ± 26	152 ± 28	145 ± 27	142 ± 28	**0,079**
LDL-Colesterol (mg/dl)	80 ± 24	81 ± 24	80 ± 24	80 ± 24	**0,944**
HDL-Colesterol (mg/dl)	50 ± 9	50 ± 9,8	48 ± 9*	46 ± 10*	**< 0,001**
Triglicerídeos (mg/dl)	68 ± 27	72 ± 35	73 ± 34	72* ± 33	**0,024**
TG/HDL	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,95	1,6 ± 1,0	1,8 ± 2,1*	**< 0,001**
Glicose (mg/dl)	86 ± 9,3	86 ± 8,0	87 ± 8,3*	88,3 ± 8,9*	**0,002**
Insulina (mg/dl)	8,6 ± 4,7	9,7 ± 6,0	12,0 ± 9,5*	12,8 ± 8,9*	**< 0,001**
HOMA Index	1,9 ± 1,1	2,1 ± 1,3	2,7 ± 2,2*	2,9 ± 2,1*	**< 0,001**

IMC: índice de massa corporal. Circunf. abdominal: circunferência abdominal. RCE: Relação cintura-estatura PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. TG/HDL: Triglicerídeos/HDL
Valores expressos em média ± padrão desvio. ANOVA.
* p-valor < 0.05 (teste *post-hoc* de Tukey em relação ao primeiro quartil)

Observou-se que os indivíduos mais velhos se situam nos quartis mais altos de ácido úrico. O mesmo acontece com relação a percentil de IMC, circunferência abdominal, relação cintura-estatura (RCE), massa magra, percentual de gordura, pressão arterial sistólica e diastólica, creatinina, triglicerídeos, TG/HDL, glicose, insulina e HOMA índice, bem como a níveis de HDLc cada vez mais baixos conforme se comparam os quartis mais altos de AUS em relação ao primeiro quartil.

Vale ressaltar que todos os participantes apresentaram-se com valores de creatinina dentro da faixa da normalidade.

A partir dos percentis 90 para o grupo etário e sexo (tabela 2), estabeleceram-se os limites de AUS e foi feita análise dicotômica entre os participantes com AUS normal e aqueles com valores elevados de ácido úrico.

Analisou-se então a prevalência dos fatores de risco cardiovascular (tradicionais e outros mais recentemente identificados) de acordo com a presença ou não de valores elevados de ácido úrico (>p90) (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência de fatores de risco cardiovascular, de acordo com a presença ou não de ácido úrico elevado

Características	Ácido úrico normal n = 1544		Ácido úrico elevado n = 199		OR	IC 95%
Sobrepeso/Obesidade	353	(22,9%)	102	(51,3%)	**3,50**	2,6 - 4,8
Circunf. abdominal aumentada	245	(15,9%)	82	(41,2%)	**3,73**	2,7 - 5,1
Dislipidemia	391	(25,3%)	88	(44,2%)	**2,33**	1,7 - 3,1
Pressão arterial aumentada (>p90)	68	(4,4%)	16	(8,0%)	**1,90**	1,1 - 3,3
% gordura elevado	134	(8,7%)	42	(21,1%)	**2,78**	1,9 - 4,1
Hiperinsulinemia	146	(9,5%)	37	(18,6%)	**2,02**	1,3 - 3,1
Resistência insulínica	169	(20,7%)	41	(33,8%)	**2,00**	1,3 - 3,0
Síndrome Metabólica	27	(1,7%)	11	(5,5%)	**3,28**	1,6 - 6,7

As proporções foram expressas como o n (%) e analisadas usando teste qui-quadrado. OR: *Odds Ratio*. Os pontos de corte de ácido úrico elevado foram estabelecidos para sexo e grupo etário, conforme tabela 2.

Observou-se que a presença de ácido úrico elevado aumentou a chance de se encontrar sobrepeso/obesidade em mais de 3 vezes (OR 3,5 IC 95% 2,6-4,8); e a chance de se encontrar obesidade foi de 3,7 (IC 95% 2,7-5,2). Para fins comparativos com outros trabalhos, quando calculada a prevalência de hiperuricemia utilizando-se um ponto de corte fixo em 5,5mg/dL (valor também utilizado em alguns outros trabalhos feitos com crianças), a prevalência de hiperuricemia foi de 8,2% entre as não-obesas e de 22,3% entre as obesas.

A prevalência de sobrepeso/obesidade na amostra total foi de 26,0%; e obesidade, 13,4%. Entre os adolescentes (de 12 a 17 anos), a frequência foi de 23,3% e 11,5%, respectivamente.

A prevalência geral de circunferência abdominal aumentada foi de 18,8%. Analisando-se apenas os participantes com SM, a prevalência foi de 97,3%. A frequência de circunferência abdominal aumentada entre aqueles com ácido úrico normal foi de 15,9% enquanto naqueles com ácido úrico elevado, 41,2% - OR 3,7 (IC 95% 2,7-5,1). A relação da circunferência abdominal aumentada também foi fortemente associada à hiperinsulinemia: OR 7,5 (IC 95% 5,2-10,8).

Dislipidemia foi 2,3 vezes mais frequente (25,3% vs. 44,2% - OR 2,3 IC 95% 1,7-3,1), bem como percentual de gordura elevado 2,8 vezes (8,7% vs. 21,1% - OR 2,8 IC 95% 1,9-4,1); síndrome metabólica, 3,3 vezes (OR 3,3 IC 95% 1,6-6,7); e hiperinsulinemia 2 vezes (OR 2,0 IC 95% 1,3-3,1).

A pressão arterial aumentada teve um OR 1,9 (IC 95% 1,1-3,3). Com relação a essa variável, é importante ressaltar que a amostra analisada era basicamente composta de crianças normotensas, estando apenas 84 dos 1.750 participantes (2,6% do total) com valores de pressão arterial acima do percentil 90. Quando se analisa a tabela 3, observa-se um significativo aumento da PAS e PAD ao longo dos quartis de ácido úrico. No entanto, foi feita a parte uma análise do percentil de PAS e PAD, cujo ajuste é padronizado para idade, sexo e altura, e essa diferença não se mostrou significativa. Além disso, quando verificadas as médias de AUS entre os participantes com pressão arterial normal e pressão arterial aumentada, elas eram semelhantes dentro dessas faixas de PA apresentadas pela amostra (4,0 vs. 4,1 mg/dL, respectivamente – $p = 0,274$).

Alterações nos valores de circunferência abdominal, triglicerídeos, HDLc, pressão arterial e glicemia podem caracterizar SM. Nesta amostra apenas 2,2% dos participantes tinham 3 ou mais alterações definidoras da síndrome. Ainda assim, a SM foi mais frequente naqueles com ácido úrico elevado. Na análise comparativa, encontraram-se valores maiores de AUS nos que tinham SM (4,6 ± 1,1 mg/dL), mais do que entre aqueles que não tinham (4,0 ± 1,1 mg/dL – $p < 0,001$). Observou-se que a SM foi 5 vezes mais frequente entre as crianças obesas: prevalência de 11,2%. Além disso, entre as crianças que tinham SM, 86,8% tinham sobrepeso/obesidade e 68,4% eram obesas.

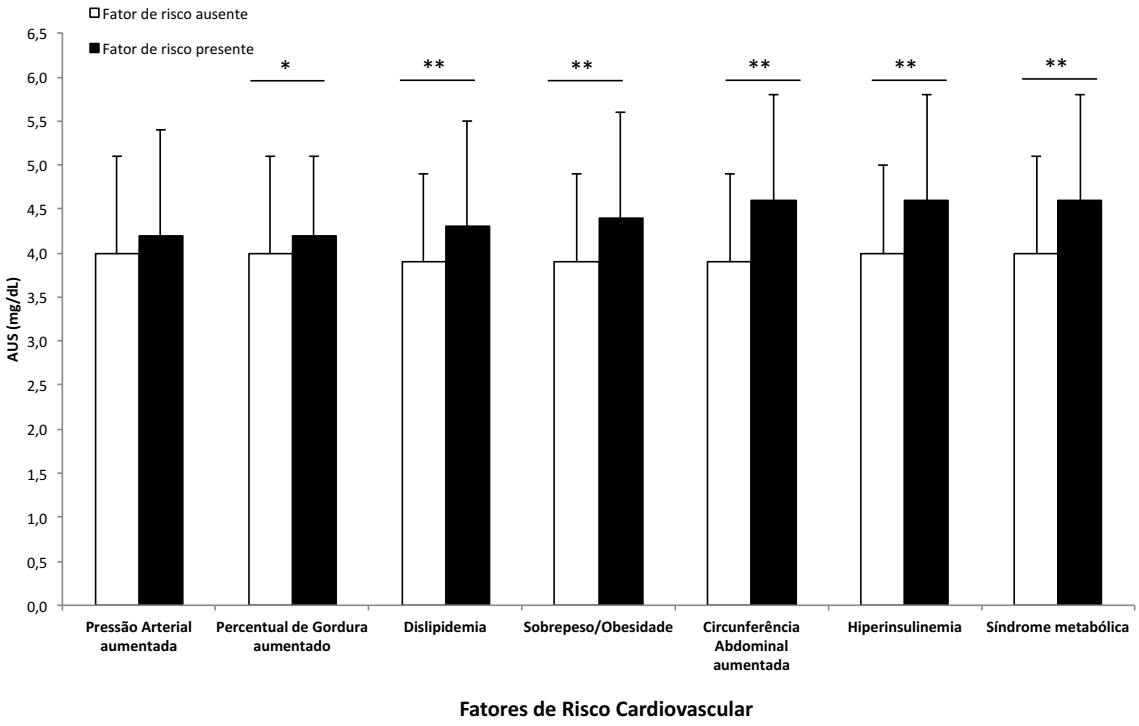
A prevalência de hiperuricemia nos participantes com SM foi de 28,9%, enquanto naquelas sem SM foi de 11,0% - OR 3,3 (IC 95% 1,6-6,7).

Com relação aos critérios definidores de SM, HDLc < 40mg/dL foi encontrado em 20,5% dos participantes, circunferência abdominal aumentada em 18,8%, triglicerídeos > 110mg/dL em 10,9%, pressão arterial elevada (>p90) em 4,8% e glicose > 110mg/dL em 0,3%.

A presença de hiperinsulinemia (HI) na amostra total foi de 19,5% e foi mais frequentemente observada entre aqueles com hiperuricemia (OR = 2,0; IC 95% 1,3-3,1), bem como duas vezes mais frequente resistência insulínica, avaliada pelo índice HOMA-RI. Avaliou-se também a frequência de HI entre os participantes obesos e não-obesos: 48,8% vs. 13,9% (OR 5,8 – IC 95% 4,0-8,5). Os participantes com HI tinham o AUS significativamente mais alto (4,6 ± 1,2 mg/dL) do que aqueles com níveis de insulina normal (4,0 ± 1,0 mg/dL), conforme demonstrado nas barras da figura 10.

A seguir, foi feita análise para verificar se os níveis de AUS variavam de acordo com a presença ou não dos demais fatores de risco cardiovascular analisados na tabela 4. Observou-se que a concentração de AUS foi significantemente maior quando havia percentual de gordura aumentado, dislipidemia, sobrepeso/obesidade, e de forma ainda mais relevante, quando havia circunferência abdominal aumentada, hiperinsulinemia e síndrome metabólica (Figura 10).

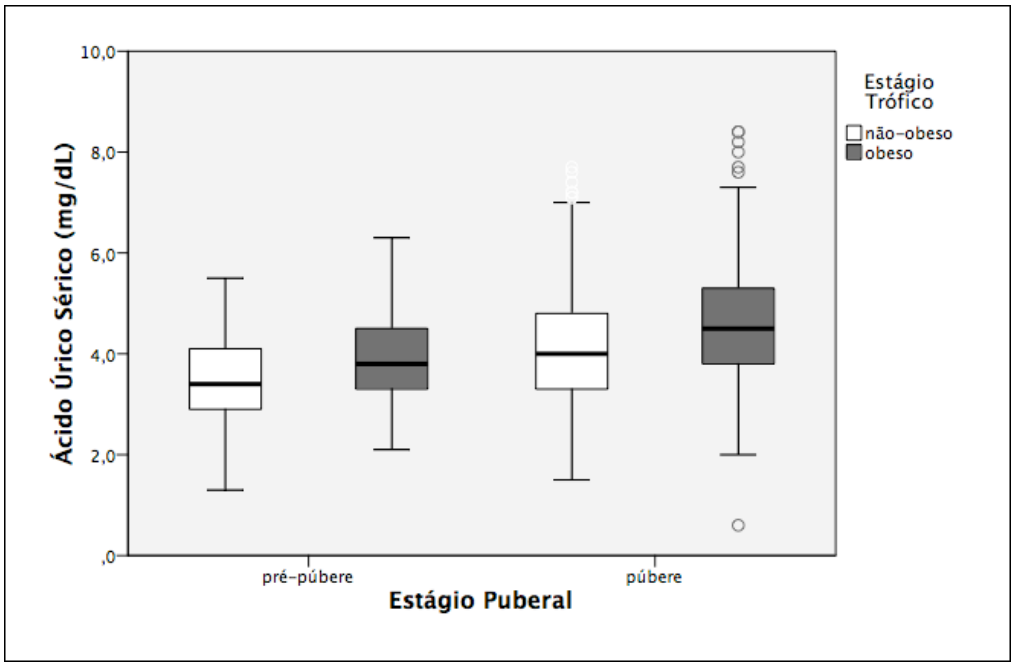
Figura 10 – Barras expressando as médias de ácido úrico sérico conforme, a presença ou não de fatores de risco cardiovascular. As diferenças significantes são representadas por asteriscos (* = p < 0,005 e ** = p < 0,001)



Quando se avaliou os níveis de AUS de acordo com a presença ou não de obesidade e surgimento da puberdade, observou-se que antes da puberdade, a média

de AUS nos obesos foi maior do que em não-obesos (4,1mg/dL ± 0,8 vs. 3,5 ± 0,8 mg/dL; p < 0,001); bem como após a puberdade (4,8 ± 1,2 mg/dL vs. 4,1 ± 1,1 mg/dL; p < 0,001) (Figura 11).

Figura 11 – Dispersão dos valores de AUS demonstrando níveis maiores de AUS entre obesos, conforme o estágio puberal



Partindo então da subanálise dessas crianças obesas, observou-se que naquelas que já haviam iniciado a puberdade, a média de AUS foi de 5,2 ± 1,3 mg/dL entre as com HI e 4,3 ± 1,2 mg/dL entre as que tinham níveis de insulina normais (p < 0,001). Já entre as crianças obesas que ainda não haviam entrado na puberdade não havia diferença entre os níveis de AUS com relação à presença ou não de HI (4,0 mg/dL ± 1,3 vs. 4,0 ± 0,5 mg/dL; p = 0,986).

A partir das variáveis contínuas que apresentaram valores significativamente mais altos relacionados aos níveis séricos de ácido úrico (tabela 3), construiu-se uma tabela de correlação de Pearson (Tabela 5).

Tabela 5 – Correlação de Pearson entre características antropométricas e bioquímicas selecionadas e o ácido úrico sérico em meninas e meninas

	Meninas	**Meninos**
	AUS	**AUS**
Idade (anos)	0,521*	0,175*
IMC percentil	0,228*	0,246*
Circ. Abd. (cm)	0,481*	0,373*
RCE	0,153*	0,177*
Massa Magra (Kg)	0,614*	0,392*
% Gordura	0,037	0,207*
PAS (mmHg)	0,386*	0,144*
PAD (mmHg)	0,068	0,089*
Creatinina	0,346*	0,141*
Colesterol Total (mg/dL)	-0,106*	0,011
LDLc (mg/dL)	-0,048	0,044
HDLc (mg/dL)	-0,207*	-0,124*
TG (mg/dL)	0,057	0,133*
TG/HDL	0,105*	0,112*
Glicose	0,138*	0,022
Insulina	0,253*	0,228*
HOMA Índice	0,261*	0,232*

IMC: índice de massa corporal. Circunf. abd.: Circunferência abdominal. RCE: Relação cintura-estatura. % gordura: percentual. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. TG/HDL: Triglicerídeos/HDL. * p-valor < 0.05

As seguintes variáveis apresentaram uma interação mais forte com o AUS: idade, circunferência abdominal, massa magra, pressão arterial sistólica, creatinina, insulina e HOMA índice. Foi feita em seguida uma análise de regressão múltipla, pelo método *step-wise*, utilizando as variáveis supracitadas (Tabela 6).

Tabela 6 – Regressão Múltipla com relação aos níveis de ácido úrico

	Meninos		Meninas	
	β	IC 95%	β	IC 95%
Intercepto	0,697	0,090-1,305	2,516	2,241-2,790
Massa magra	0,052	0,037-0,067	0,086	0,070-0,102
Circunf. Abdominal	0,034	0,023-0,044	-	-
Creatinina	0,580	0,192-0,968	-	-

Em meninos, o modelo que melhor explicou esta variabilidade do AUS na amostra foi o que incluiu massa magra, circunferência da cintura e creatinina: cerca de 43% da variabilidade do AUS (R^2 = 0,428; p < 0,001), gerando uma equação da reta onde

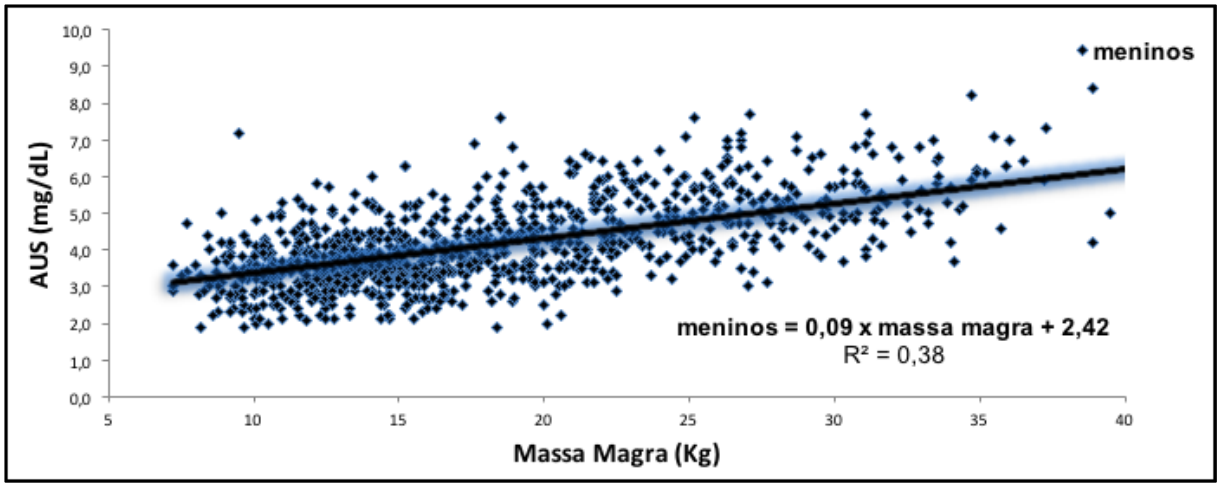
Ácido úrico mg/dL = 0,70 + 0,052 x massa magra (kg) + 0,034 x circunferência abdominal (cm) + 0,58 x creatinina (mg/dL).

Já em meninas, a única variável contínua que se manteve no modelo foi a massa magra. Essa variável explicou 22,4% da variabilidade total do AUS na amostra (R^2 = 0,224; $p < 0,001$). A variação de 1 Kg para mais de massa magra corresponderia a um aumento de 0,1 mg/dL de AUS; gerando uma equação da reta onde Ácido úrico mg/dL = 2,52 + 0,086 x massa magra (kg).

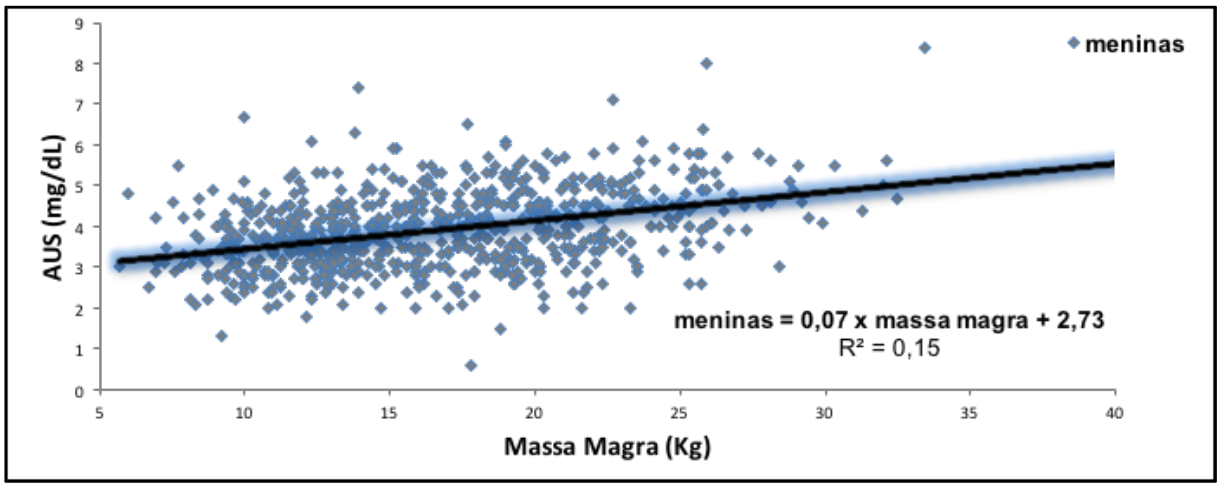
Como mostrado na Tabela 2, apesar de o estágio puberal (diretamente relacionado à idade) influenciar nos valores do AUS tanto em meninos quanto em meninas, no modelo de regressão múltipla a variável idade não permaneceu nos modelos. É possível que haja um efeito de colinearidade desta variável com relação à massa magra. Na Figura 12a observa-se a dispersão dos valores de ácido úrico com relação aos valores de massa magra em meninos e, na Figura 12b, em meninas, demonstrando uma forte relação dessa variável com o AUS.

Figura 12 – Dispersão do ácido úrico sérico (AUS) demonstrando a relação entre o ácido úrico e a massa magra (em A, meninos e em B, meninas)

A



B



4 DISCUSSÃO

Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de distribuição do AUS em uma população brasileira saudável abaixo de 18 anos, com ampla faixa etária (de 6 a 17 anos) e dessa magnitude (1.750 participantes). Um estudo brasileiro anterior relatou a prevalência de AUS e sua associação com fatores de risco cardiovascular em 129 crianças do estado da Paraíba; no entanto, os participantes eram exclusivamente crianças obesas pacientes de um centro de obesidade infantil (CARDOSO *et al*., 2013). E um outro estudo brasileiro com 350 crianças avaliou crianças de 8 a 9 anos (SUHETT *et al*., 2019).

Os adolescentes avaliados no presente estudo, utilizando-se o valor de referência de 5,5 mg/dL, apresentaram prevalência de hiperuricemia de 19,4%. Ford *et al*. (2007) encontraram para a mesma faixa etária uma prevalência de 30,2% de hiperuricemia. Chama atenção o fato que os adolescentes norte-americanos desse trabalho tinham uma distribuição de AUS em um patamar mais alto do que nos adolescentes incluídos em nosso estudo: no NHANES 1999-2002 com adolescentes, a concentração de AUS variou entre 1,9 e 12,1 mg/dL e média igual a 5,1mg/dL; enquanto no nosso estudo a concentração de AUS variou entre 0,6 e 8,4 mg/dL e média foi igual a 4,5 mg/dL.

Quando se comparam as prevalências de hiperuricemia do nosso estudo com a prevalência encontrada no Japão, utilizando o ponto de corte de 7,0 mg/dL (OYAMA *et al*., 2006), 8,8% das crianças japonesas entre 9 e 15 anos tinham hiperuricemia, enquanto somente 0,9% das crianças do nosso estudo, nessa mesma faixa etária, apresentavam AUS > 7,0 mg/dL.

A tabela 7 traz a comparação entre nossa prevalência de hiperuricemia e a dos principais estudos de prevalência de AUS no mundo, identificados através de nossa revisão bibliográfica, ordenados de acordo com o número de participantes, e apresentando o valor de referência utilizado por cada um deles.

Tabela 7 – Prevalências de hiperuricemia em crianças e adolescentes em diversos países, ordenados de acordo com o número de participantes

Autor	País de Origem	Número de participantes	Idade (em anos) e Tipo da Amostra	Valor de Ref. (mg/dL)	Prevalência de hiperuricemia
Kawasaki *et al*.	Japão	17.793	7 a 15 / saudáveis	≥ 7,1	5,4%
Li *et al*.	China	4.073	3 a 6 / saudáveis	≥ 5,2	10,1%
Lee *et al*.	Taiwan	2.284	6 a 12 / saudáveis	≥ 7,0	35,9%
Shatat *et al*.	EUA	1.912	13 a 18 / saudáveis	> 6,0	19,3%
Moulin *et al*.	**Brasil**	**1.750**	**6 a 17 / saudáveis**	**≥ 5,5**	**10,3%**
Oyama *et al*.	Japão	1.729	9 a 15 / saudáveis	> 7,0	8,8%
Ford *et al*.	EUA	1.370	12 a 17 / saudáveis	≥ 5,5	30,2%
Luciano *et al*.	Itália	1.364	4 a 17 / obesas	5,2 a 7,7	18,0%
Lee *et al*.	Coreia	1.256	10 a 18 / saudáveis	5,7 a 7,7	9,4%
Tang *et al*.	Japão	1.027	6 a 14 / obesas	5,9 a 6,2	20,7%
Suhett *et al*.	Brasil	350	8 a 9 / saudáveis	≥ p85	16,9%
Modino *et al*.	Espanha	148	5 a 19 / obesas	≥ 5,5	53,0%
Cardoso *et al*.	Brasil	129	< 18 / obesas	≥ 5,5	12,4%
Kizilay *et al*.	Grécia	128	8 a 18 / obesas	≥ p75	40,0%

O resultado apresentado na tabela 2 identificou que um dos mecanismos envolvidos no aumento do AUS ao longo da vida é o grau de puberdade/maturação sexual e hormonal. Mas também demonstramos que os grupos etários de 6 a 9 anos, 10 a 13 anos e 14 a 17 anos se aproximam da classificação por estágio puberal (p. ex., após os 10 anos, a grande maioria já deixou de ser pré-púbere).

Exames laboratoriais com valores de referência divididos de acordo com o grau de puberdade são incomuns, até porque isso iria dificultar a identificação da faixa de resultado e compreensão dos pais leigos. Dentro desse contexto, verificou-se então quais seriam os limites superiores (baseado no percentil 90) para os grupos etários para se tentar estabelecer níveis de normalidade por faixa etária.

Outro resultado relevante nesse sentido e que corrobora a hipótese de associação com o estágio puberal é que abaixo de 10 anos (maioria pré-púbere) os valores são semelhantes entre meninos e meninas. E por isso nosso grupo sugere que os limites superiores da normalidade sejam os mesmos para meninos e meninas abaixo de 10 anos: 4,8 mg/dL, o que também seria um valor próximo a um desvio-padrão acima da média.

Sendo assim, propomos os seguintes valores de referência de ácido úrico: menores de 10 anos: ≤ 4,8 mg/dL; de 10 a 13 anos: ≤ 5,7 mg/dL em meninos ≤ 5,2 mg/dL em meninas; e 14 a 17 anos: ≤ 6,4 mg/dL em meninos ≤ 5,3 mg/dL em meninas.

Antes dos 10 anos, os valores de AUS foram semelhantes e baixos. Depois vão aumentando e a partir de 14 anos é que o sexo masculino apresenta um aumento mais rápido. Esses resultados semelhantes entre crianças menores também foram vistos pela análise de Kubota *et al*. (2019). Clifford *et al*. (2011) também demonstrou aumento da diferença entre os sexos a partir dos 12 anos de idade.

Além disso, nosso trabalho mostrou que idades menores estavam associadas a níveis mais baixos de AUS. Outros trabalhos também mostram que o ácido úrico vai aumentando ao longo dos anos (TANG *et al*., 2010; OYAMA *et al*., 2006).

Apesar da tradicional relação do ácido úrico com a idade, apenas a massa magra permaneceu no modelo para ambos os sexos (e para meninos também circunferência abdominal e creatinina) em modelo de análise multivariada. Os dados sugerem, portanto, que o mediador do efeito da idade nos níveis de ácido úrico seria, na verdade, a massa magra, representada, em grande parte, pela quantidade de músculo. O rápido aumento da massa magra no início da adolescência em meninos corrobora essa interpretação de nossos dados. Esse resultado faz ainda mais sentido uma vez que é bem estabelecido que o grau de puberdade influencia na composição corporal. As modificações morfológicas incluem modificação da massa magra, da distribuição da gordura corporal e aceleração da velocidade de crescimento (SIERVOGEL *et al*., 2003).

Ao contrário do que alguns estudos mostram (DEBOER *et al*., 2012; MOULIN *et al*., 2016), em nosso estudo não foi encontrada diferença entre os níveis de AUS com relação à raça/cor. Mas, assim como em adultos, o sexo influencia na distribuição do AUS (MOULIN *et al*., 2016), sendo a diferença entre meninos e meninas mais claramente expressa após os 14 anos.

Trabalhos mais recentes mostram associação de hiperuricemia com obesidade infantil. Obesidade foi encontrada em 13,3% dos participantes deste estudo, estando presente entre 11,5% dos adolescentes. Resultado menor foi encontrado entre

adolescentes brasileiros avaliados no estudo ERICA: 8,4% de prevalência de obesidade.

Diante desse problema, a OMS vem incentivando que os países façam monitorização da obesidade infantil (OMS, 2018). A iniciativa de nosso grupo em monitorizar crianças brasileiras de instituições educacionais do Estado do Espírito Santo vem ao encontro dessa proposta.

Nossos resultados mostraram uma chance 3 vezes maior de se encontrar sobrepeso/obesidade entre as crianças que apresentavam ácido úrico elevado e 3 vezes maior a chance de se encontrar SM. Além disso, observou-se que a SM foi 5 vezes mais frequente entre as crianças obesas.

A prevalência de hiperuricemia entre as crianças não-obesas foi de 9% e 27% entre as obesas. Isso levando em conta o ponto de corte individualizado a partir do p90 para o grupo etário e sexo (entre 4,5 e 6,4 mg/dL). Já utilizando o ponto de corte de 5,5 mg/dL, a prevalência de hiperuricemia foi de 8,2% entre as não-obesas e de 22,3% entre as obesas. Utilizando o ponto de corte de 5,5 mg/dL, Cardoso *et al*. (2013) avaliou 129 crianças brasileiras obesas e encontrou uma prevalência de hiperuricemia de 12,8%, menor do que a encontrada em nosso estudo.

Na população que estudamos, o fato de se ter obesidade acelerou a idade de início da puberdade em um ano: cerca de 12 anos nos não-obesos e de 11 anos nos obesos (11,2 ± 2,2 em meninos e 11,0 ± 2,2 anos em meninas). Entre crianças obesas espanholas, a média de idade de início de puberdade foi maior para os meninos (12,1 ± 1,2 anos) e menor para as meninas (10,0 ± 1,1 anos).

Assim como em nosso trabalho, Lee *et al*. (2019) também identificaram associação da circunferência abdominal aumentada à hiperuricemia; sendo que, segundo os achados do *Bogalusa Heart Study* com cerca de 3 mil crianças, a circunferência abdominal aumentada está relacionada também à hiperinsulinemia (FREEDMAN *et al*., 1999); o que também foi visto em nosso trabalho com associação bem forte (sete vezes mais frequente).

Como nossa amostra era composta basicamente por crianças saudáveis, apenas 2,2% dos participantes tinham SM. Porém, observou-se que, enquanto na amostra geral a prevalência de obesidade central (circunferência abdominal aumentada) foi de

18,8%, essa alteração estava presente na quase totalidade das crianças com SM (97,3%). Além disso, nossos resultados mostraram uma associação com hiperuricemia 3 vezes maior.

Conforme sugerido por outros autores, nossos achados enfatizam a importância de na consulta com o pediatra ser feita uma avaliação completa do perfil corporal, incluindo a medida da circunferência abdominal.

Ainda sobre variáveis relacionadas à obesidade, conforme já exposto, crianças japonesas que tinham percentual de gordura alto apresentavam AUS maior (5,9 ± 1,5 mg/dL) do que aquelas com percentual de gordura normal (5,2 ± 1,2 mg/dL) (OYAMA *et al*; 2006). Nossos resultados também apresentam essa relação positiva (4,2 ± 0,9 mg/dL vs. 4,0 ± 1,1 mg/dL – p = 0,010).

A circunferência abdominal aumentada foi mais frequente entre as crianças com hiperuricemia e, no modelo de regressão linear, essa variável se manteve como uma das responsáveis pela variabilidade do AUS em meninos. No trabalho com crianças italianas feito por Luciano *et al*. (2017), essa correlação de AUS e circunferência abdominal aumentada também se mostrou positiva.

Durante a avaliação das crianças, não houve realização de ultrassonografia de abdômen para análise hepática, porém é importante ressaltar que Zhao *et al*. (2019a) ao estudar 186 crianças chinesas obesas que estavam hospitalizadas avaliou esse aspecto com relação ao AUS. Um grupo tinha esteatose hepática e o outro era o grupo controle. O grupo com esteatose apresentou níveis mais altos de AUS. Além disso, na regressão logística, o AUS se manteve como fator de risco independente para a presença de gordura no fígado.

Um trabalho do nosso grupo demostrou que a RCE é um marcador de resistência insulínica tão bom como os marcadores laboratoriais (ALVIM *et al*., 2019). Em nosso trabalho ficou demonstrado que quanto maior o quartil de ácido úrico sérico encontrado, mais altos eram os valores da RCE. Essa relação também foi verdadeira para hiperinsulinemia e HOMA índice, um marcador de resistência insulínica. Na comparação entre os níveis de AUS em quem tinha hiperinsulinemia ou não, a associação positiva também se manteve. Assim ficou demostrada essa relação entre

níveis mais altos de ácido úrico e marcadores de resistência insulínica, tanto antropométricos quanto laboratoriais.

Entre as crianças do nosso estudo com hiperinsulinemia (HI), a média de AUS foi maior (4,6 mg/dL) do que aquelas com insulina normal (3,9 mg/dL). Analisando-se separadamente as crianças obesas e que já havia iniciado a puberdade, a média de AUS foi de 5,3mg/dL entre aquelas com HI e 4,3mg/dL entre as que tinham níveis de insulina normais. Isso concorda com os achados de Martos-Moreno *et al*. (2010), feito com 1.300 crianças obesas de Madrid/Espanha. Nesse estudo os púberes com HI tinham AUS médio de 5,6 mg/dL e os sem HI, 5,1 mg/dL; também não havendo diferença antes da puberdade. De forma prática, a análise que dicotomiza crianças e adolescentes entre 'antes da puberdade' e 'após o início da puberdade' facilita a percepção do profissional de saúde para analisar resultados nessa perspectiva.

Marcadores de resistência insulínica estão associados à SM. A SM é uma afecção que tem sido cada vez mais frequentemente encontrada entre crianças e jovens. De forma interessante, o ácido úrico vem sendo proposto como um marcador dessa síndrome, tanto em adultos quanto em menores de 18 anos. Nossa amostra, composta unicamente por crianças brasileiras, traz resultados semelhantes aos encontrados na Ásia (LEE *et al*., 2019; NAGAHAMA *et al*., 2014), na Europa (KRZYSTEK-KORPACKA *et al*., 2011; MODINO *et al*., 2012) e nos Estados Unidos (SUN *et al*., 2014). A partir desses dados, sugere-se que o AUS seja um marcador laboratorial de resistência insulínica e SM de baixo custo e fácil acesso.

Nossos achados mostram uma maior prevalência de SM entre indivíduos com hiperuricemia. Num estudo com adultos brasileiros, indivíduos com resistência à insulina (quartis mais altos de HOMA-IR) também apresentaram altos níveis de ácido úrico (GENELHU *et al*., 2009), achado confirmado em uma metanálise (YUAN *et al*., 2015).

Na análise da área sob curva ROC entre AUS e HOMA-RI alto (≥3,16) foi de 0,663 (IC 95% 0,623-0,703) (resultados não mostrados). Assim, AUS alto poderia ser um biomarcador de resistência insulínica, mais barato e mais disponível; servindo como um sinal de alerta para possível presença de resistência à insulínica.

Quanto à relação temporal entre AUS e SM, um estudo com um acompanhamento de 11 anos mostrou que o AUS previa incidência futura da SM (OSGOOD *et al*., 2013).

Em nosso estudo, a prevalência de SM foi baixa (2,2%). Uma explicação para isso pode ser a baixa frequência de pressão arterial elevada (4,8%), triglicerídeos (10,9%) e glicose alterados (0,3%) nessa amostra de estudantes saudáveis.

Observou-se que a relação TG/HDL foi cada vez maior entre os quartis maiores de AUS, o que concorda com os achados de Katsa *et al*. (2019), com 110 estudantes entre 5 e 12 anos na Grécia.

Nosso estudo mostrou uma associação direta entre os níveis de AUS e os de pressão arterial, concordando com os achados já descritos em crianças norte-americanas do Bogalusa Heart Study (ALPER *et al*., 2005) e do Baylor College of Medicine (FEIG e JOHNSON, 2003), como também em outros estudos, como na China (PAN *et al*., 2014), no Reino Unido (NOONE *et al*., 2013), na Itália (VIAZZI *et al*., 2013), no Japão (SUN *et al*., 2015) e na Suíça (SCHEEPERS *et al*., 2017).

O AUS e a taxa de filtração glomerular (TFG) estão inversamente correlacionados (JOHNSON *et al*, 2013). Nossos dados mostram que os valores de creatinina foram proporcionalmente mais altos de acordo com a progressão dos quartis de AUS. Mas todos os valores dentro da normalidade. Uma hipótese é que esses valores estejam correlacionados com outros fatores, como aumento da idade e da pressão arterial.

A importância de se diagnosticar hiperuricemia na infância e identificar os fatores associados ao aumento do ácido úrico, é que esse aumento está, a longo prazo, diretamente relacionado à formação de placas de aterosclerose; e no futuro do indivíduo, já adulto, isso poderia levar a eventos cardiovasculares causados pela aterosclerose, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (GENOVESI *et al*., 2019; FATHALLAH-SHAYKH e CRAMER, 2014). Um dos mecanismos seria através de seu efeito oxidante levando à redução do óxido nítrico, um potente vasodilatador envolvido da preservação da função endotelial (SCHEEPERS *et al*., 2017). Quando o endotélio de regiões importantes, como artérias coronárias e artérias carótidas, sofrem disfunção, isso pode levar a IAM e AVC. Um estudo experimental demonstrou que o uso do alopurinol, um medicamento que atua na excreção renal de urato, foi capaz de reduzir AUS e melhorar a disfunção

endotelial. No entanto, ainda não há uma recomendação geral de se utilizar esse medicamento em larga escala (WILCOX, 1996).

Um outro marcador mais recentemente identificado associado a risco cardiovascular é a proteína C reativa (PCR). Um estudo feito com crianças brasileiras de escolas em Viçosa/MG mostrou que ácido úrico elevado aumentava as chances de se encontrar PCR alta. Como definição de AUS elevado eles utilizaram o p85 para classificar a amostra e encontraram uma prevalência de hiperuricemia de 16,9% (SUHETT *et al*., 2019), maior do que a encontrada em nosso trabalho.

As vantagens de nosso estudo em relação a outros é o grande número de participantes do atual trabalho: 1.750 participantes; incluindo não só crianças em idade escolar, como também adolescentes. O estudo foi feito com crianças relativamente saudáveis frequentadoras de instituições educacionais, sem influência de medicamentos e utilizando valores de referência para o AUS identificados como apropriados para cada faixa etária e sexo, com isso evitando subestimar aumentos de AUS que já seriam consideravelmente altos para determinada idade. A análise feita por grupo etário proporciona mais fácil análise do profissional de saúde que lida com esse perfil de paciente. Além disso, o estudo contou com variáveis mais refinadas como análise de resistência insulínica e análise da composição corporal, através de dosagem direta da insulina sérica e da realização de bioimpedância com balança tetrapolar.

Houve algumas limitações em nosso estudo: os dados foram coletados de uma população brasileira selecionada, estudantes de instituições educacionais públicas, que não é representativa de toda a população brasileira. É o único estudo no Brasil nessa magnitude, no entanto será importante que outros estudos sejam feitos com amostras de diferentes regiões e em diferentes cenários.

Como desvantagem, devido ao desenho transversal do nosso estudo, não se pode afirmar a relação causal entre as variáveis, apenas associações; não sendo claro se o aumento do ácido úrico é causa ou consequência da presença desses fatores. Apesar disso, como foi mencionado, estudos anteriores apontam os possíveis mecanismos envolvidos; e no caso da SM, por exemplo, o ácido úrico tem sido apontado não mais como um “simples espectador”, mas como sendo um “jogador central” (KANBAY *et al*., 2015).

Por fim, nosso estudo confirmou a associação positiva entre o aumento dos níveis de AUS e os seguintes fatores de risco cardiovascular, para ambos os sexos: sobrepeso/obesidade, circunferência abdominal aumentada, dislipidemia, pressão arterial aumentada, percentual de gordura elevado, hiperinsulinemia e síndrome metabólica. A figura 13 resume esses achados.

Figura 13 – Fatores de risco cardiovascular que se associaram à ácido úrico elevado na infância em ambos os sexos

5 CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram que o AUS está associado a maior risco cardiovascular na infância e na adolescência. A idade, o estágio puberal e o sexo influenciam a distribuição dos níveis de AUS na amostra. Quanto maior a idade, o IMC, a circunferência abdominal, a massa magra, o percentual de gordura, os níveis de pressão arterial, a glicose e a insulina, mais altos foram os níveis encontrados de ácido úrico.

Foram propostos os seguintes valores de referência de ácido úrico, baseado no p90 para sexo e grupo etário: menores de 10 anos: ≤ 4,8 mg/dL; de 10 a 13 anos: ≤ 5,7 mg/dL em meninos ≤ 5,2 mg/dL em meninas; e de 14 a 17 anos: ≤ 6,4 mg/dL em meninos ≤ 5,3 mg/dL em meninas.

Utilizando-se o valor único de referência de 5,5mg/dL, a prevalência de hiperuricemia em crianças e adolescentes foi de 10,3% da amostra, mais baixa do que a encontrada em estudos de outros países.

Os principais fatores de risco cardiovascular associados à hiperuricemia nessa população foram sobrepeso/obesidade, circunferência abdominal aumentada, dislipidemia, percentual de gordura elevado, pressão arterial aumentada, resistência insulínica e síndrome metabólica.

A massa magra explicou grande parte da variabilidade do AUS em meninos, mostrando-se uma variável independente para níveis mais elevados de AUS.

REFERÊNCIAS

1. ABDULNABY, N. K.; SAYED, A. O.; SHALABY, N. M. Predictive value of serum uric acid in hospitalized adolescents and adults with acute asthma. **Ther Clin Risk Manag**, 12, p. 1701-1708, 2016.
2. ALPER, A. B.; CHEN, W.; YAU, L.; SRINIVASAN, S. R. *et al*. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. **Hypertension**, 45, n. 1, p. 34-38, Jan 2005.
3. ALVIM, R. O.; ZANIQUELI, D.; NEVES, F. S.; PANI, V. O. *et al*. Waist-to-height ratio is as reliable as biochemical markers to discriminate pediatric insulin resistance. **J Pediatr (Rio J)**, 95, n. 4, p. 428-434, 2019 Jul - Aug 2019.
4. BALDO, M. P.; ZANIQUELI, D. A.; MILL, J. G. Commentary: Peripheral and Central Aortic Pressure, Wave-Derived Reflection Parameters, Local and Regional Arterial Stiffness and Structural Parameters in Children and Adolescents: Impact of Body Mass Index Variations. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, 25, n. 3, p. 281-282, 09 2018.
5. BATTELLI M.G.; BOLOGNESI A.; POLITO L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multitasking enzyme. Biochim Biophys Acta 2014; 1842:1502 – 1517.
6. BERENSON, G. S. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. **Am J Cardiol**, 90, n. 10C, p. 3L-7L, Nov 2002.
7. BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R.; BAO, W.; NEWMAN, W. P. *et al*. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. **N Engl J Med**, 338, n. 23, p. 1650-1656, Jun 1998.
8. BLOCH, K. V.; KLEIN, C. H.; SZKLO, M.; KUSCHNIR M. C. C. *et al*. ERICA: Prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Rev. Saúde Pública**, vol.50 (Sup. 1), Fev 2016.
9. CARDOSO, A. S.; GONZAGA, N. C.; MEDEIROS, C. C.; CARVALHO, D. F. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-

alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. **J Pediatr (Rio J)**, 89, n. 4, p. 412-418, 2013 Jul-Aug 2013.

10. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Center for Health Statistics. CDC Growth Charts: United States. Percentile Data Files with LMS Values. 2000. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ growthcharts/clinical_charts.htm>. Acesso 02 de Janeiro de 2016.

11. CHOI, H. K.; FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. **Am J Med**, 120, n. 5, p. 442-447, May 2007.

12. CHOI, H. K.; LIU, S.; CURHAN, G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Arthritis Rheum**, 52, n. 1, p. 283-289, Jan 2005.

13. CLIFFORD, S. M.; BUNKER, A. M.; JACOBSEN, J. R.; ROBERTS, W. L. Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin, and uric acid. **Clin Chim Acta**, 412, n. 9-10, p. 788-790, Apr 2011.

14. CÔMODO A.R.; TOMAZ B.A.; SILVA-FILHO A.A.; WERUSTSKY C.A.; RIBAS D.F.; SPOLIDORO J.; MARCHINI J.S.; Projeto Diretrizes: Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. **Associação Brasileira de Nutrologia Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral**, 2009.

15. COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P.; NGUYEN, M. *et al*. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 157, n. 8, p. 821-827, Aug 2003.

16. COUTINHO, T. E. A.; TURNER, S. T.; PEYSER, P. A.; BIELAK, L. F. *et al*. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. **Am J Hypertens**, 20, n. 1, p. 83-89, Jan 2007.

17. DEBOER, M. D.; DONG, L.; GURKA, M. J. Racial/ethnic and sex differences in the relationship between uric acid and metabolic syndrome in adolescents: an

analysis of National Health and Nutrition Survey 1999-2006. **Metabolism**, 61, n. 4, p. 554-561, Apr 2012.

18. DEHGHAN, A.; KÖTTGEN, A.; YANG, Q.; HWANG, S. J. *et al*. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. **Lancet**, 372, n. 9654, p. 1953-1961, Dec 2008.

19. DI CESARE M, K. Y., ASARIA P, *et al*. Inequalities in noncommunicable diseases and effective responses. Lancet., v. 381(9866), 2013.

20. DYER, A. R.; LIU, K.; WALSH, M.; KIEFE, C. *et al*. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. **J Hum Hypertens**, 13, n. 1, p. 13-21, Jan 1999.

21. FACCHINI, F.; CHEN, Y. D.; HOLLENBECK, C. B.; REAVEN, G. M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. **JAMA**, 266, n. 21, p. 3008-3011, Dec 1991.

22. FATHALLAH-SHAYKH S. A.; CRAMER M. T. Uric acid and the kidney. **Pediatric Nephrology**, vol. 29, no. 6, pp. 999–1008, 2014.

23. FEIG, D. I.; JOHNSON, R. J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. **Hypertension**, 42, n. 3, p. 247-252, Sep 2003.

24. FEIG, D. I.; MADERO, M.; JALAL, D. I.; SANCHEZ-LOZADA, L. G. *et al*. Uric acid and the origins of hypertension. **J Pediatr**, 162, n. 5, p. 896-902, May 2013.

25. FORD, E. S.; LI, C.; COOK, S.; CHOI, H. K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. **Circulation**, 115, n. 19, p. 2526-2532, May 2007.

26. FREEDMAN, D. S.; SERDULA, M. K.; SRINIVASAN, S. R.; BERENSON, G. S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr**, 69, n. 2, p. 308-317, Feb 1999.

27. FREEDMAN, D. S.; WANG, J.; THORNTON, J. C.; MEI, Z. *et al*. Classification of body fatness by body mass index-for-age categories among children. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 163, n. 9, p. 805-811, Sep 2009.

28. FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, 18, n. 6, p. 499-502, Jun 1972.

29. FUNDAÇÃO VALE. **Estação Conhecimento.** Disponível em <http://www.fundacaovale.org/Paginas/EstacoesConhecimento.aspx>. Acesso em 02 de janeiro de 2017.

30. GALARDY, P. J.; HOCHBERG, J.; PERKINS. S. L.; HARRISON, L.; GOLDMAN, S.; CAIRO, M. S. “Rasburicase in the prevention of laboratory/clinical tumour lysis syndrome in children with advanced mature B-NHL: a children’s oncology group re- port,” *British Journal of Haematology*, vol. 163, no. 3, pp. 365–372, 2013.

31. GARLET, T. R.; PARISOTTO, E. B.; DE MEDEIROS, G. A. S.; PEREIRA, L. C. *et al*. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. **Life Sci**, 93, n. 16, p. 558-563, Oct 2013.

32. GENELHU, V. A.; CELORIA, B. M.; DUARTE, S. F.; CABELLO, P. H. *et al*. Not all obese subjects of multiethnic origin are at similar risk for developing hypertension and type 2 diabetes. **Eur J Intern Med**, 20, n. 3, p. 289-295, May 2009.

33. GENOVESI, S.; GIUSSANI, M.; ORLANDO, A.; BATTAGLINO, M. G. *et al*. Prevention of Cardiovascular Diseases in Children and Adolescents. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, 26, n. 3, p. 191-197, Jun 2019.

34. GOIS P.H.; LUCHI W.M.; SEGURO A.C. Atualidades em Nefrologia. Capítulo 19: Ácido Úrico e Rim. Editor: Jenner Cruz. Ed. Sarvier. 2013.

35. GONÇALVES, J. P.; RAMOS, E.; SEVERO, M.; WONG, M. C. *et al*. Serum uric acid and cardiovascular risk among Portuguese adolescents. **J Adolesc Health**, 56, n. 4, p. 376-381, Apr 2015.

36. GROSSMAN, C.; SHEMESH, J.; KOREN-MORAG, N.; BORNSTEIN, G. *et al*. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 16, n. 6, p. 424-428, Jun 2014.

37. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA (IBGE). Indicadores sociais municipais, 2010. Uma análise dos resultados do universo do censo demográfico de 2010. Rio de Janeiro, 2011.

38. IMRAN, K.; ZAFAR, M. N.; OZAIR, U.; KHAN, S. *et al*. Metabolic risk factors in pediatric stone formers: a report from an emerging economy. **Urolithiasis**, 45, n. 4, p. 379-386, Aug 2017.

39. JOHNSON, R. J.; NAKAGAWA, T.; JALAL, D.; SÁNCHEZ-LOZADA, L. G. *et al*. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? **Nephrol Dial Transplant**, 28, n. 9, p. 2221-2228, Sep 2013.

40. KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E.; STERN, M. *et al*. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, 28, n. 9, p. 2289-2304, Sep 2005.

41. KANBAY, M.; JENSEN, T.; SOLAK, Y.; LE, M. *et al*. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. **Eur J Intern Med**, 29, p. 3-8, Apr 2016.

42. KASHIMA, A.; HIGASHIYAMA, Y.; KUBOTA, M.; KAWAGUCHI, C. *et al*. Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. **Acta Paediatr**, 103, n. 8, p. e359-364, Aug 2014.

43. KATSA, M. E.; IOANNIDIS, A.; SACHLAS, A.; DIMOPOULOS, I. *et al*. The roles of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and uric acid as predisposing factors for metabolic syndrome in healthy children. **Ann Pediatr Endocrinol Metab**, 24, n. 3, p. 172-179, Sep 2019.

44. KAWASAKI, Y.; HOSOYA, M.; YASUMURA, S.; OHIRA, T. *et al.* The basic data for residents aged 15 years or younger who received a comprehensive health check in 2011-2012 as a part of the Fukushima health management survey after the great east Japan earthquake. **Fukushima J Med Sci**, 61, n. 2, p. 101-110,

2015.

45. KESKIN M.; KURTOGLU S.; KENDIRCI M.; ATABEK M.E.; YAZICI C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**. 2005; 115:e500-3.

46. KIZILAY, D. O.; ŞEN, S.; ERSOY, B. Associations Between Serum Uric Acid Concentrations and Cardiometabolic Risk and Renal Injury in Obese and Overweight Children. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, 11, n. 3, p. 262-269, 09 2019.

47. KOVACS, A.; CHAN, L.; HOTRAKITYA, C.; OVERTURF, G. *et al*. Rotavirus gastroenteritis. Clinical and laboratory features and use of the Rotazyme test. **Am J Dis Child**, 141, n. 2, p. 161-166, Feb 1987.

48. KRIEMLER, S.; PUDER, J.; ZAHNER, L.; ROTH, R. *et al*. Cross-validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in a representative sample of 6- to 13-year-old children. **Eur J Clin Nutr**, 63, n. 5, p. 619-626, May 2009.

49. KRZYSTEK-KORPACKA, M.; PATRYN, E.; KUSTRZEBA-WOJCICKA, I.; CHRZANOWSKA, J. *et al.* Gender-specific association of serum uric acid with metabolic syndrome and its components in juvenile obesity. **Clin Chem Lab Med**, 49, n. 1, p. 129-136, Jan 2011.

50. KUBOTA, M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. **J Nutr Metab**, 2019, p. 3480718, 2019.

51. KUCZMARSKI RJ, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital and health statistics. Series 11, Data from the National Health Survey 246. 2002;1-190.

52. LEE, J. H. Prevalence of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors in Korean children and adolescents: analysis based on the 2016-2017 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Korean J Pediatr**, 62, n. 8, p. 317-323, Aug 2019.

53. LEE, M. S.; WAHLQVIST, M. L.; YU, H. L.; PAN, W. H. Hyperuricemia and metabolic syndrome in Taiwanese children. **Asia Pac J Clin Nutr**, 16 Suppl 2, p. 594-600, 2007.

54. LI, N.; ZHANG, S.; LI, W.; WANG, L. et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China. **Sci Rep**, 7, n. 1, p. 9448, 08 2017.

55. LIM, J. S.; HWANG, J. S.; LEE, J. A.; KIM, D. H. et al. Cross-calibration of multi-frequency bioelectrical impedance analysis with eight-point tactile electrodes and dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in healthy children aged 6-18 years. **Pediatr Int**, 51, n. 2, p. 263-268, Apr 2009.

56. LÓPEZ, M. P. M.; MORA-URDA, A. I.; MILL, J. G.; SILVA, A. B. T. *et al.* Arterial Stiffness and Blood Pressure in a Multicultural Child Sample (Angola, Brazil, and Spain). **Am J Hypertens**, 32, n. 3, p. 265-271, 02 2019.

57. LUCIANO, R.; SHASHAJ, B.; SPREGHINI, M.; DEL FATTORE, A. *et al*. Percentiles of serum uric acid and cardiometabolic abnormalities in obese Italian children and adolescents. **Ital J Pediatr**, 43, n. 1, p. 3, Jan 2017.

58. MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child**, 44, n. 235, p. 291-303, Jun 1969.

59. MARTOS-MORENO, G.; MARTÍNEZ-VILLANUEVA, J.; GONZÁLEZ-LEAL, R.; CHOWEN, J. A. *et al.* Sex, puberty, and ethnicity have a strong influence on growth and metabolic comorbidities in children and adolescents with obesity: Report on 1300 patients (the Madrid Cohort). **Pediatr Obes**, 14, n. 12, p. e12565, Dec 2019.

60. MATSUO, H.; TSUNODA, T.; OOYAMA, K.; SAKIYAMA, M. et al. Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2. **Sci Rep**, 6, p. 31003, 08 2016.

61. MATTHEWS D.R.; HOSKER J.P.; RUDENSKI A.S.; NAYLOR B.A.; TREACHER D.F.; TURNER R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**.

62. MAZZALI, M.; KANELLIS, J.; HAN, L.; FENG, L. *et al*. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. **Am J Physiol Renal Physiol**, 282, n. 6, p. F991-997, Jun 2002.

63. MELLEN, P. B.; BLEYER, A. J.; ERLINGER, T. P.; EVANS, G. W. *et al*. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Hypertension**, 48, n. 6, p. 1037-1042, Dec 2006.

64. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portal da Saúde. **Orientações para o Atendimento à Saúde de Adolescentes.** 14 de Março de 2014. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/ 519sas-raiz/dapes/saude-do-adolescente-e-do-jovem/l2-saude-do-adolescente-e-do-jovem /10467-caderneta-de-saude-do-a-dolescente>. Acesso em 02 de janeiro de 2016.

65. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/ publicacoes/vigitel_brasil _2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf>. Acesso em 05 de novembro de 2018.

66. MODINO S. C.; DE ARMAS, M. G; MEJAS S. M. *et al*. Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. **Endocrinologia y Nutricion**, vol. 59, no. 7, pp. 533–538, 2012.

67. MOSCA, A.; NOBILI, V.; DE VITO, R.; CRUDELE, A. *et al*. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. **J Hepatol**, 66, n. 5, p. 1031-1036, 05 2017.

68. MOULIN, S. R.; BALDO, M. P.; SOUZA, J. B.; LUCHI, W. M. *et al*. Distribution of Serum Uric Acid in Black Africans and Its Association with Cardiovascular Risk Factors. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 19, n. 1, p. 45-50, 01 2017.

69. NAGAHAMA, K.; INOUE, T.; KOHAGURA, K.; ISHIHARA, A. *et al*. Hyperuricemia predicts future metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. **Hypertens Res**, 37, n. 3, p. 232-238, Mar 2014.

70. NAGAI, A.; KUBOTA, M.; TANG, L.; ADACHI, S. *et al*. Hyperuricemia in pediatric malignancies before treatment. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, 30, n. 12, p. 1060-1065, Dec 2011.

71. NASERI, M.; VARASTEH, A. R.; ALAMDARAN, S. A. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. **Iran J Kidney Dis**, 4, n. 1, p. 32-38, Jan 2010.

72. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. **Pediatrics**, 89(3):495-501, 1992.

73. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2 Suppl 4th Report): 555-76.

74. NATIONAL INSTITUTE OF HELTH AND NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE (NIH e NHLBI). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Publication No 2011. 12-7486.

75. NCD-RISC, N. R. F. C. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, 390, n. 10113, p. 2627-2642, Dec 2017.

76. NOONE, D. G.; MARKS, S. D. Hyperuricemia is associated with hypertension, obesity, and albuminuria in children with chronic kidney disease. **J Pediatr**, 162, n. 1, p. 128-132, Jan 2013.

77. OLIOSA, P. R.; ZANIQUELI, D.; ALVIM, R. O.; BARBOSA, M. C. R. *et al.* Body fat percentage is better than indicators of weight status to identify children and adolescents with unfavorable lipid profile. **J Pediatr (Rio J)**, 95, n. 1, p. 112-118, Jan - Feb 2019.

78. OLIOSA, P. R.; ZANIQUELI, D.; BARBOSA, M. C. R.; MILL, J. G. Relação entre composição corporal e dislipidemias em crianças e adolescentes. **Ciência e**

Saúde Coletiva, 24, n. 10, p. 3743-3752, 2019.

79. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Taking action on childhood obesity. Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274792>. Acesso em 02 de dezembro de 2019.

80. OSGOOD, K.; KRAKOFF, J.; THEARLE, M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. **Metab Syndr Relat Disord**, 11, n. 3, p. 157-162, Jun 2013.

81. OYAMA, C.; TAKAHASHI, T.; OYAMADA, M.; OYAMADA, T. *et al.* Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. **Tohoku J Exp Med**, 209, n. 3, p. 257-262, Jul 2006.

82. PALMER, I. M.; SCHUTTE, A. E.; HUISMAN, H. W.; VAN ROOYEN, J. M. *et al.* A comparison of uric acid levels in Black African vs Caucasian women from South Africa: the POWIRS study. **Ethn Dis**, 17, n. 4, p. 676-681, 2007.

83. PALUMBO, E.; BRANCHI, M.; MALORGIO, C.; SIANI, A. *et al.* Diarrhea in children: etiology and clinical aspects. **Minerva Pediatr**, 62, n. 4, p. 347-351, Aug 2010.

84. PAN, S.; HE, C. H.; MA, Y. T.; YANG, Y. N. *et al.* Serum uric acid levels are associated with high blood pressure in Chinese children and adolescents aged 10-15 years. **J Hypertens**, 32, n. 5, p. 998-1003; discussion 1004, May 2014.

85. PIETROBELLI, A.; ANDREOLI, A.; CERVELLI, V.; CARBONELLI, M. G. et al. Predicting fat-free mass in children using bioimpedance analysis. **Acta Diabetol**, 40 Suppl 1, p. S212-215, Oct 2003.

86. PUDDU, P.; PUDDU, G. M.; CRAVERO, E.; VIZIOLI, L. et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. **J Cardiol**, 59, n. 3, p. 235-242, May 2012.

87. PUUKKA, R.; PUUKKA, M.; PERKKILÄ, L.; KOUVALAINEN, K. Levels of some purine metabolizing enzymes in lymphocytes from patients with Down's syndrome. **Biochem Med Metab Biol**, 36, n. 1, p. 45-50, Aug 1986.

88. RIVERA-PAREDEZ, B.; MACÍAS-KAUFFER, L.; FERNANDEZ-LOPEZ, J. C.;

VILLALOBOS-COMPARÁN, M. *et al*. Influence of Genetic and Non-Genetic Risk Factors for Serum Uric Acid Levels and Hyperuricemia in Mexicans. **Nutrients**, 11, n. 6, Jun 2019.

89. RODRIGUES, S. L.; BALDO, M. P.; CAPINGANA, P.; MAGALHÃES, P. *et al.* Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: population based study. **Arq Bras Cardiol**, 98, n. 1, p. 13-21, Jan 2012.

90. RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, J. L.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, F.; RIAÑO-RUIZ, M.; MARTÍNEZ-QUINTANA, E. Risk factors for hyperuricemia in congenital heart disease patients and its relation to cardiovascular death. **Congenit Heart Dis**, 13, n. 5, p. 655-662, Sep 2018.

91. SAKIYAMA, M.; MATSUO, H.; TAKADA, Y.; NAKAMURA, T. *et al.* Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. **Drug Metab Pharmacokinet**, 29, n. 6, p. 490-492, 2014.

92. SCHEEPERS, L. E.; BOONEN, A.; PIJNENBURG, W.; BIERAU, J. *et al.* Associations of plasma uric acid and purine metabolites with blood pressure in children: the KOALA Birth Cohort Study. **J Hypertens**, 35, n. 5, p. 982-993, 05 2017.

93. SHATAT, I. F.; ABDALLAH, R. T.; SAS, D. J.; HAILPERN, S. M. Serum uric acid in US adolescents: distribution and re- lationship to demographic characteristics and cardiovascular risk factors. **Pediatric Research**, vol. 72, no. 1, pp. 95–100, 2012.

94. SIERVOGEL, R. M.; DEMERATH, E. W.; SCHUBERT, C.; REMSBERG, K. E. *et al*. Puberty and body composition. **Horm Res**, 60, n. Suppl 1, p. 36-45, 2003.

95. SILVA, C. S.; DA SILVA JUNIOR, C. T.; FERREIRA, B. S.; DA SILVA, F. D. *et al.* Prevalence of underweight, overweight, and obesity among 2, 162 Brazilian school adolescents. **Indian J Endocrinol Metab**, 20, n. 2, p. 228-232, 2016 Mar-Apr 2016.

96. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose

na Infância e na Adolescência. **Arq. Bras. Cardiol,** 85(supl. 6), 3-36, 2005.

97. STANHOPE, K. L.; MEDICI, V.; BREMER, A. A.; LEE, V. et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. **Am J Clin Nutr**, 101, n. 6, p. 1144-1154, Jun 2015.
98. SUHETT, L. G.; HERMSDORFF, H. H. M.; ROCHA, N. P.; SILVA, M. A. *et al.* Increased C-Reactive Protein in Brazilian Children: Association with Cardiometabolic Risk and Metabolic Syndrome Components (PASE Study). **Cardiol Res Pract**, 2019, p. 3904568, 2019.

99. SUI, X.; CHURCH, T. S.; MERIWETHER, R. A.; LOBELO, F. *et al.* Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. **Metabolism**, 57, n. 6, p. 845-852, Jun 2008.

100. SUN, D.; LI, S.; ZHANG, X.; FERNANDEZ, C. *et al.* Uric acid is associated with metabolic syndrome in children and adults in a community: the Bogalusa Heart Study. **PLoS One**, 9, n. 10, p. e89696, 2014.

101. SUN, H. L.; PEI, D.; LUE, K. H.; CHEN, Y. L. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. **PLoS One**, 10, n. 11, p. e0143786, 2015.

102. TANG, L.; KUBOTA, M.; NAGAI, A.; MAMEMOTO, K. *et al.* Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. **Pediatr Rep**, 2, n. 1, p. e12, Jun 2010.

103. TAYLOR, R. W.; JONES, I. E.; WILLIAMS, S. M.; GOULDING, A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. **Am J Clin Nutr**, 72, n. 2, p. 490-495, Aug 2000a.

104. VERHULST, S. L.; VAN HOECK, K.; SCHRAUWEN, N.; HAENTJENS, D. *et al.* Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. **Chest**, 132, n. 1, p. 76-80, Jul 2007.

105. VIAZZI, F.; ANTOLINI, L.; GIUSSANI, M.; BRAMBILLA, P. et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. **Pediatrics**, 132, n. 1, p. e93-

99, Jul 2013.

106. VIAZZI, F.; REBORA, P.; GIUSSANI, M.; ORLANDO, A. *et al.* Increased Serum Uric Acid Levels Blunt the Antihypertensive Efficacy of Lifestyle Modifications in Children at Cardiovascular Risk. **Hypertension**, 67, n. 5, p. 934-940, May 2016.

107. VILLELA, P. B.; KLEIN, C. H.; OLIVEIRA, G. M. Trends in Mortality from Cerebrovascular and Hypertensive Diseases in Brazil Between 1980 and 2012. **Arq Bras Cardiol**, 107, n. 1, p. 26-32, Jul 2016.

108. VUORINEN-MARKKOLA, H.; YKI-JÄRVINEN, H. Hyperuricemia and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, 78, n. 1, p. 25-29, Jan 1994.

109. WANG, J.; QIN, T.; CHEN, J.; LI, Y. *et al.* Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **PLoS One**, 9, n. 12, p. e114259, 2014.

110. WEISS, R.; DZIURA, J.; BURGERT, T. S.; TAMBORLANE, W. V. *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. **N Engl J Med**, 350, n. 23, p. 2362-2374, Jun 2004.

111. WILCOX, W. D. Abnormal serum uric acid levels in children. **J Pediatr**, 128, n. 6, p. 731-741, Jun 1996.

112. YUAN, H.; YU, C.; LI, X.; SUN, L. *et al.* Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. **J Clin Endocrinol Metab**, 100, n. 11, p. 4198-4207, Nov 2015.

113. ZANIQUELI, D.; ALVIM, R. O.; BALDO, M. P.; LUIZ, S. G. *et al.* Excess weight in children and adolescents is associated with altered subendocardial blood supply among girls but not boys. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 45, n. 5, p. 471-474, 05 2018.

114. ZANIQUELI, D.; ALVIM, R. O.; LUIZ, S. G.; OLIOSA, P. R. *et al.* Ethnicity and arterial stiffness in children and adolescents from a Brazilian population. **J Hypertens**, 35, n. 11, p. 2257-2261, 11 2017.

115. ZHANG, L.; SPENCER, K. L.; VORUGANTI, V. S.; JORGENSEN, N. W. *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. **Am J Epidemiol**, 177, n. 9, p. 923-932, May 2013.

116. ZHAO, G.; HUANG, L.; SONG, M.; SONG, Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. **Atherosclerosis**, 231, n. 1, p. 61-68, Nov 2013.

117. ZHAO, K.; JU, H.; WANG, H. Metabolic characteristics of obese children with fatty liver: A STROBE-compliant article. **Medicine (Baltimore)**, 98, n. 16, p. e14939, Apr 2019a.

118. ZHAO, M.; MILL, J. G.; YAN, W. L.; HONG, Y. M. *et al.* Static cut-points of hypertension and increased arterial stiffness in children and adolescents: The International Childhood Vascular Function Evaluation Consortium. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 21, n. 9, p. 1335-1342, Sep 2019b.

119. ZHU, Y.; PANDYA, B. J.; CHOI, H. K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. **Arthritis Rheum**, 63, n. 10, p. 3136-3141, Oct 2011.

APÊNDICE A – MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO
(a ser assinado pela mãe, pai ou responsável)

Declaro para os devidos fins que li as informações sobre o projeto de pesquisa denominado "DETERMINANTES DA ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE DIFERENTES ANCESTRALIDADES" e estou esclarecido em relação à natureza do projeto e seus objetivos e sobre os exames clínicos e laboratoriais a serem realizados no meu(minha) filho(a). Estou ciente também que a participação do meu(minha) filho(a) neste projeto é voluntária, isto é, não há qualquer tipo de remuneração ou recompensa por esta participação. Estou ciente ainda que esse consentimento para participação no estudo poderá ser retirado a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo para meu(minha) filho(a). Estou ciente também que os dados coletados neste projeto têm como finalidade a pesquisa. A divulgação de dados, entretanto, será feita de forma anônima, isto é, o nome e identidade das pessoas nunca é revelado, interessando aos pesquisadores apenas o dado obtido. Estou ciente ainda que neste projeto será coletado sangue para separação de DNA. Entretanto, não será feito nenhum estudo de paternidade. Serão apenas analisados alguns genes que teriam relação com a elevação da pressão arterial durante a infância ou adolescência. Dúvidas em relação ao projeto poderão ser obtidas diretamente junto ao pesquisador ou seus auxiliares ou ainda junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da UFES nos endereços listados abaixo. Estou ciente que esse termo de consentimento será assinado em duas vias, sendo que uma ficará em meu poder, e a outra será anexada à documentação do projeto.
E por estar de acordo, assino o presente termo.

Vitória,_____ de _____ de 20___

_____
(nome legível e assinatura)

_____
Prof. José Geraldo Mill (pesquisador responsável)
Contato com Comitê de Ética em Pesquisa do CCS da UFES
Av. Marechal Campos 1468, Prédio da administração do CCS
Maruípe
CEP: 29040.090 Vitória, Espírito Santo
Telefone: (27)3335-7211
E-mail: cep.ufes@hotmail.com

Contato com o Pesquisador Responsável:
José Geraldo Mill
Av. Marechal Campos 1468
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Maruípe, Vitória, ES (CEP 29040-090
Telefones: 3335-7335 ou 3335-7502
E-mail: josegmill@gmail.com

APÊNDICE B – MODELO DO TERMO DE ASSENTIMENTO (TA)

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e estou adequadamente informado sobre este estudo. Estou ciente de que eu sou livre para aceitar ou recusar participar deste estudo bem como posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para os propósitos desta pesquisa.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Estou ciente de que este termo será assinado em duas vias, uma das quais me será entregue e a outra ficará arquivada na documentação relativa a esta pesquisa.

_____

NOME DO ADOLESCENTE ASSINATURA DATA

_____

Prof. José Geraldo Mill ASSINATURA DATA

APÊNDICE C – FORMULÁRIO PADRÃO DE AVALIAÇÃO DOS PARTICIPANTES

DETERMINANTES DA ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
Formulário de Coleta de Dados
(Preencher com letra MAIÚSCULA e tinta PRETA)

01	ID: EC1 __ __ __ __
02	Nome:
03	Sexo: (1) Masc (2)Fem
04	Raça/Cor (Impressão do observador): (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) asiática (6) outra
05	Data de nascimento: ___/___/_____ (dd/mm/aaaa)
06	Data dos exames: ___/___/_____ (dd/mm/aaaa)
07	Idade na data dos exames: ____/_____ (anos/meses)
08	Nome da mãe:
09	Escolaridade: _____ ano (anotar o ano escolar de matricula) (ex. 7)
10	Escolaridade prevista para idade: _____ ano (ex. 8)
11	Local de residência permanente: (1) casa com os pais ou pai ou mãe (2) casa com familiar (avós, tios, etc) (3) casa social (abrigo) (4) outra situação
12	Horário regular de aulas na escola (1) matutino (2) vespertino (3) turno completo
13	Nome da escola onde está matriculado:
14	Tempo de matricula na "Estação Conhecimento" (1)<6 meses (2) 6 meses a 1 ano (3) 1 a 2 anos (4) >2 anos
15	Tipo de esporte que pratica na "Estação Conhecimento"(assinale todos os que pratica): (1) esportes coletivos (futebol, basquete, volei, etc) (2) atletismo (3) natação (4) outro
16	Compete em algum esporte pela "Estação Conhecimento"? (1) Sim (2) Não (3) Não no momento, mas estou me preparando para competir
17	Pratica exercícios fora da Estação Conhecimento (1) Sim (2) Não

26	Em um dia de semana comum, quantas horas por dia você assiste a TV? (não contar sábado, domingo e feriado) (1) Não assisto a TV (2) Menos de 1 hora por dia (3) Cerca de 1 hora por dia (4) Cerca de 2 horas por dia (5) Cerca de 3 horas por dia (6) Cerca de 4 horas por dia (7) Cerca de 5 horas por dia (8) Cerca de 6 horas por dia (9) Cerca de 7 ou mais horas por dia
27	EM UM DIA de semana comum, quanto tempo você fica sentado (a), assistindo televisão, usando computador, jogando videogame, conversando com amigos (as) ou fazendo outras atividades sentado(a)? (não contar sábado, domingo, feriados e o tempo sentado na escola) (1) Menos de 1 hora por dia (2) 1 a 2 horas por dia (3) 3 a 4 horas por dia (4) 5 a 6 horas por dia (5) 7 a 8 horas por dia (6)Mais de 8 horas por dia

44	Você costuma almoçar ou jantar com sua mãe, pai ou responsável? (1) Sim (2) Sim, todos os dias (3) Sim, 5 a 6 dias por semana (4) Sim, 3 a 4 dias por semana (5) Sim, 1 a 2 dias por semana (6) Sim, mas apenas raramente
45	Você costuma comer quando está assistindo TV ou estudando? (1) Sim (2) Sim, todos os dias (3) Sim, 5 a 6 dias por semana (4) Sim, 3 a 4 dias por semana (5) Sim, 1 a 2 dias por semana (6) Sim, mas apenas raramente
46	Você costuma tomar café da manhã? (Desjejum) (1) Sim (2) Sim, todos os dias (3) Sim, 5 a 6 dias por semana (4) Sim, 3 a 4 dias por semana (5) Sim, 1 a 2 dias por semana (6) Sim, mas apenas raramente

ANTROPOMETRIA - ID: EC1 __ __ __ __

51	Estatura de pé: __ __ __, __ cm
52	Estatura sentada: __ __ __, __ cm
53	Peso corporal: __ __ __, __ __ kg
54	Circunferência da cintura: __ __ __, __ cm
55	Circunferência do quadril: __ __ __, __ cm
56	Circunferência da cabeça: __ __ __, __ cm
57	Massa magra: __ __ __, __ __ kg
58	Massa gorda: __ __ __, __ __ kg
59	Porcentagem de gordura corporal: __ __, __ __ %
60	Percentil de Estatura: __ __
61	Percentil do Peso: __ __
62	IMC: __ __, __ Kg/m²
63	Percentil de IMC: __ __
	ESCALA DE TANNER (APRESENTAR AS FIGURAS)
64	Qual o estágio de desenvolvimento da sua genitália (meninos) ou mama (meninas)? (1) (2) (3) (4) (5)
65	Qual o estágio de desenvolvimento dos seus pelos pubianos? (1) (2) (3) (4) (5)

APÊNDICE D – PONTOS DE CORTE PARA PERCENTUAL DE GORDURA DE ACORDO COM SEXO E IDADE

Percentual de gordura corporal por Categoria[a]			
Idade (anos)	Normal (%gordura)	Moderado (%gordura)	Elevado (%gordura)
Meninos			
<9	<22	22-26	>26
9 ├12	<24	24-23	>34
12 ├ 15	<23	23-32	>32
>15	<22	22-29	>29
Meninas			
<9	<27	27-34	>34
9 ├12	<30	30-37	>37
12 ├ 15	<32	32-39	>39
>15	<36	36-42	>42

[a]Pontos de corte para percentual de gordura foram divididos para cada grupo de acordo com sexo e idade, o número de crianças nas categorias de estado de gordura (normal, moderado e elevado) seria correspondente às categorias de índice de massa corporal para a idade (peso normal, excesso de peso e obesos, respectivamente). Adaptada de Freedman et al, 2009.

ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE/UFES

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINANTES DA ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE DIFERENTES ANCESTRALIDADES.

Pesquisador: JOSÉ GERALDO MILL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30385014.8.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 725.488

Data da Relatoria: 30/07/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal junto a 900 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos regularmente matriculadas na instituição denominada "Estação conhecimento",
localizada no Município de Serra, Espírito Santo

Objetivo da Pesquisa:

Realizar exames de linha de base em 85% das crianças e adolescentes (N=785) elegíveis para o estudo de modo a poder determinar o grau de associação entre o aumento da pressão arterial sistolólica e diastólica na faixa etária de 6 aos 18 anos. O grau de associação será determinado a partir do coeficiente angular da curva de idade vs pressão. Para a análise será usado modelo linear com a variável dependente bruta ou modificada
em caso de haver necessidade para ajuste linear.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios:

O projeto trará benefícios diretos para os participantes uma vez que trará a oportunidade de se estabelecer diagnósticos passíveis de serem encaminhados para tratamento. Dentre estes podemos citar doenças valvares cardíacas, alterações eletrocardiográficas, disfunção renal,

Endereço: Av. Marechal Campos 1468
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep@ccs.ufes.br