

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

JORDANA HERZOG SIQUEIRA

**CONSUMO DE REFRIGERANTE, FRUTOSE DIETÉTICA E ÁCIDO
ÚRICO SÉRICO: RESULTADOS DA LINHA DE BASE DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

VITÓRIA
2017

JORDANA HERZOG SIQUEIRA

**CONSUMO DE REFRIGERANTE, FRUTOSE DIETÉTICA E ÁCIDO ÚRICO
SÉRICO: RESULTADOS DA LINHA DE BASE DO ESTUDO LONGITUDINAL DE
SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva na área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria del Carmen Bisi Molina

VITÓRIA
2017

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

S619c Siqueira, Jordana Herzog, 1990 -
Consumo de refrigerante, frutose dietética e ácido úrico sérico:
resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
(ELSA-Brasil) / Jordana Herzog Siqueira – 2017.
129 f. : il.

Orientador: Maria del Carmen Bisi Molina.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do
Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Refrigerantes. 2. Sucos de Frutas e Vegetais. 3. Frutose. 4. Ácido
Úrico. 5. Hiperuricemia. I. Molina, Maria del Carmen Bisi. II. Universidade
Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 614

Jordana Herzog Siqueira

***Consumo de refrigerante, frutose dietética e ácido
úrico sérico: resultados da linha de base
do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
(ELSA-Brasil)***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva na área de concentração em Epidemiologia.

Aprovada em 23 de março de 2017.

COMISSÃO EXAMINADORA



Profª. Drª. Maria del Carmen Bisi Molina
Universidade Federal do Espírito Santo - PPGSC
Orientadora



Prof. Dr. Jorge Gustavo Velasquez Melendez
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Membro Externo



Prof. Dr. José Geraldo Mill
Universidade Federal do Espírito Santo - PPGSC
Membro interno

“De tudo ficaram três coisas: a certeza de que estamos começando, a certeza de que é preciso continuar e a certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar. Devemos fazer da interrupção um caminho novo, fazer da queda um passo de dança, do medo uma escola, do sonho uma ponte, da procura um encontro.”

Fernando Sabino

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me abençoado com saúde e pela oportunidade de conviver com pessoas maravilhosas durante essa caminhada.

À toda minha família, em especial meus amados pais, Joel e Rozilene, e ao meu irmão, Álvaro, que no decorrer da minha vida me proporcionam imenso amor, além dos conhecimentos da honestidade, perseverança e de procurar sempre em Deus a força maior para o meu desenvolvimento como ser humano.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria del Carmen Bisi Molina, pela oportunidade e por ser um exemplo de profissional. Agradeço pela confiança, respeito e ensinamentos que foram essenciais para minha formação.

Aos professores José Geraldo Mill e Gustavo Velasquéz-Melendéz pelas valiosas contribuições nesta pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva por todos os ensinamentos, e aos colegas da turma 2015/1 que tornaram as aulas muito agradáveis.

Ao Grupo PENSA - Pesquisa em Nutrição e Saúde de Populações, pelos momentos de aprendizado, troca de experiências e construção do pensamento crítico.

À minha companheira do mestrado, Nathália, que foi indispensável para a realização deste trabalho. Agradeço pelos conselhos, apoio incondicional e pela amizade.

A Taísa e Juliana, amigas que o PENSA me deu. Agradeço pela ajuda nos momentos difíceis, pelo apoio durante todo o mestrado, pelas orações e carinho.

Às minhas amigas de longa data, Josilani e Hiscarla, que mesmo com a distância me apoiaram desde que saí de Itaguaçu para estudar.

Ao Frederico e a família Zacché de Aguiar pelo companheirismo, incentivo e pela extensa ajuda na minha caminhada em Vitória.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela bolsa de mestrado concedida, sem a qual seria inviável minha permanência em Vitória.

RESUMO

A tendência secular de hiperuricemia coincide com importante aumento no consumo de bebidas industrializadas. Os objetivos deste trabalho foram identificar o consumo de refrigerante, suco de fruta natural sem adição de sacarose e frutose dietética, bem como analisar a associação entre o consumo dessas bebidas e frutose total e ácido úrico sérico em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brasil. Dos 15.105 participantes (35-74 anos) da linha de base, foram analisados dados de 7.173, de ambos os sexos, após exclusão dos que relataram fazer uso de medicações para gota, hipertensão e diabetes, cirurgia bariátrica prévia, consumo calórico implausível, extremos de índice de massa corporal e que relataram consumir refrigerantes *diet*. As variáveis explicativas foram o consumo de refrigerante, suco de fruta natural e frutose e os desfechos a presença de hiperuricemia (ácido úrico >7,0 mg/dL em homens e >6,0 mg/dL em mulheres) e a concentração de ácido úrico no soro. Foram testados modelos de regressão e adotado nível de significância de 5%. Observou-se que o consumo de refrigerante é maior em homens e diminui com o avançar da idade, ao contrário do observado para o consumo de suco de fruta natural sem adição de sacarose. Já o consumo de frutose dietética é maior em homens e aumenta com o avançar da idade. Em homens, após ajuste por variáveis de confusão, o consumo diário de uma porção de refrigerante (250mL) quase dobrou a chance de hiperuricemia (OR= 1,89; IC_{95%} 1,39-2,57). Em mulheres, o consumo de ≥0,1 a <1,0 porção de refrigerante/dia foi associado a maiores chances de hiperuricemia (OR= 1,61; IC_{95%} 1,18-2,18). Em homens, o alto consumo de frutose (OR= 1,30, IC_{95%} 1,00-1,68) e, em mulheres, o moderado (OR= 1,48, IC_{95%} 1,03-2,14) e o alto consumo (OR= 1,47, IC_{95%} 1,00-2,20) foram associados à presença de hiperuricemia. Todas as categorias de consumo de refrigerante foram associadas linearmente com aumento do ácido úrico sérico, porém o consumo de suco de fruta natural sem adição de sacarose não foi estatisticamente associado aos níveis séricos de ácido úrico e hiperuricemia. Nossos achados sugerem que o consumo de refrigerantes e frutose dietética está associado positivamente a maior chance de ocorrência de hiperuricemia e a níveis mais elevados de ácido úrico em amostra de adultos brasileiros.

Descritores: Refrigerantes, Sucos de Frutas e Vegetais, Frutose, Ácido Úrico, Hiperuricemia.

ABSTRACT

The secular trend of hyperuricemia coincides with an important increase in the consumption of sugar-sweetened beverages. The aim of this study was to identify the consumption of sugar-sweetened soft drinks, dietary fructose and unsweetened, nonprocessed fruit juices, as well evaluate the association between the consumption of these beverages and total dietary fructose and serum uric acid in Brazilian adults. We performed a cross-sectional analysis of baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health - ELSA-Brasil. Of the 15,105 participants (35-74 years old) at baseline, data were analysed from 7,173 (both sexes), after excluding those who reported taking medications for gout, hypertension and diabetes, previous bariatric surgery, implausible caloric consumption, extremes of body mass index and those who reported consuming diet soft drinks. The explanatory variables were the consumption of soft drinks, fruit juice and fructose. Information on dietary intake was estimated using a validated semi-quantitative food frequency questionnaire. The outcomes were hyperuricemia (uric acid >7.0 mg/dL in men and >6.0 mg/dL in women) and the uric acid concentration in serum. Regression models were tested, and a significance level of 5% was adopted. It was observed that the consumption of soft drinks is higher in men and decreases with age, as observed for the consumption of fruit juice. Also the consumption of dietary fructose is higher in men and increases with age. In men, after adjustment for confounding variables, daily consumption of a portion of soft drink (250 mL) almost doubled the chance of occurrence of hyperuricemia (OR = 1.89; CI_{95%} 1.39-2.57). In women, the consumption of ≥0.1 to <1.0 soft drink/day was associated with a higher chance of hyperuricemia (OR = 1.61, CI_{95%} 1.18-2.18). In men, high fructose consumption (OR = 1.30, CI_{95%} 1.00-1.68) and, in women, the moderate (OR = 1.48, CI_{95%} 1.03-2.14) and high consumption (OR = 1.47, CI_{95%} 1.00- 2.20) were associated with hyperuricemia. All categories of soft drinks consumption were linearly associated with increased serum uric acid, but the consumption of fruit juice was not statistically associated with serum uric acid and hyperuricemia. Our findings suggest that the consumption of soft drinks and dietary fructose is positively associated with a higher chance of hyperuricemia and high levels of uric acid in adults.

Keywords: Sugar-sweetened Soft Drinks Intake, Fruit and Vegetable Juices, Fructose, Uric Acid, Hyperuricemia.

LISTA DE SIGLAS

DCV- Doença Cardiovascular

SM- Síndrome Metabólica

HA- Hipertensão Arterial

CC- Circunferência da Cintura

IMC- Índice de Massa Corporal

ATP- Trifosfato de Adenosina

POF- Pesquisa de Orçamento Familiar

QFA- Questionário de Frequência Alimentar

ELSA- Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos participantes segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	40
Tabela 2 - Distribuição do consumo e contribuição calórica diária de refrigerante, suco natural sem adição de sacarose e frutose total da dieta segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	42
Tabela 3 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de refrigerantes de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	45
Tabela 4 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de suco natural sem adição de sacarose de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	48
Tabela 5 - Caracterização dos participantes segundo os quartis de consumo de frutose total da dieta de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	51
Tabela 6 - Caracterização dos participantes segundo presença de hiperuricemia. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	54
Tabela 7 - Razão de Chances (IC _{95%}) multivariadas para hiperuricemia de acordo com as categorias de consumo de refrigerante, suco natural sem sacarose e frutose total. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	59
Tabela 8 - Coeficientes β e IC _{95%} entre os níveis séricos de ácido úrico e ingestão de refrigerante, suco de fruta e frutose total. ELSA-Brasil, 2008-2010.....	61

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Vias metabólicas da glicose e frutose. As enzimas estão escritas em vermelho.....	20
Figura 2 – Mecanismo de indução da produção de ácido úrico pela frutose.....	24
Figura 3 – Modelo explicativo de fatores associados ao consumo de refrigerante e frutose e ácido úrico elevado.....	28
Figura 4 – Fluxograma de exclusões de participantes.....	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 ÁCIDO ÚRICO SÉRICO E FATORES ASSOCIADOS.....	13
1.2 FRUTOSE, BEBIDAS ADOÇADAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	18
1.3 FRUTOSE, BEBIDAS ADOÇADAS E ÁCIDO ÚRICO SÉRICO.....	23
2 OBJETIVOS	29
3 MÉTODOS	30
3.1 TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO	30
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
3.4 COLETA DE DADOS	32
3.4.1 Avaliação Antropométrica.....	32
3.4.2 Avaliação do Consumo Alimentar	33
3.4.3 Avaliação Bioquímica	34
3.4.4 Avaliação Socioeconômica.....	35
3.4.5 Avaliação da Atividade Física.....	35
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	36
3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	38
3.7 RECURSOS FINANCEIROS	38
4 RESULTADOS	39
5 DISCUSSÃO	63
6 CONCLUSÃO	69
7 REFERÊNCIAS	70
ANEXOS	84
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	85
ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR ELSA-BRASIL.....	91
ANEXO C – CARTAS DE APROVAÇÕES DOS COMITÊS DE ÉTICA	92
APÊNDICE - MANUSCRITO	100

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são responsáveis pela maior carga de morbimortalidade e custos para o sistema de saúde, sobretudo as cardiovasculares (SCHMIDT et al., 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011), as doenças cardiovasculares (DCV) representam as principais causas de morte e invalidez em nível global nos últimos anos e, por isso, é alvo de grande interesse de governos e pesquisadores. Diante desse cenário, em 2011, o governo brasileiro lançou o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT, estabelecendo ações populacionais com prioridade no controle dos principais fatores de risco, como o fumo, a alimentação não saudável, o sedentarismo e o consumo abusivo de álcool (MALTA et al., 2011).

Um dos fatores associados às DCV é a elevação dos níveis séricos de ácido úrico. Essa relação tem sido descrita desde o século 19 (MOHAMED, 1879) e, atualmente, o papel do ácido úrico como mediador de dano vascular tem ganhado cada vez mais relevância (QIN et al., 2016). Coutinho e colaboradores (2007) encontraram associação entre o ácido úrico e marcadores da doença arterial coronariana, como a síndrome metabólica (SM), inflamação e aterosclerose subclínica. Ademais, são observadas tendências crescentes de hiperuricemia, condição clínica em que os níveis séricos de ácido úrico estão elevados (RHO; ZHU; CHOI, 2011) e, devido a esse elo com as DCV, a hiperuricemia pode se tornar uma condição importante para prevenção dessas doenças ainda na atenção primária (NEOGI, 2008).

Embora já demonstrado que a dieta desempenha um papel importante no desenvolvimento de hiperuricemia (CHOI; LIU; CURHAN, 2005; YU et al., 2008), a associação entre alguns fatores dietéticos, como o consumo de refrigerantes, suco de frutas e frutose, ainda não é tão evidente (MENESES-LEON et al., 2014). Apesar da tendência secular de hiperuricemia coincidir com o aumento do consumo de refrigerantes e frutose dietética (RHO; ZHU; CHOI, 2011), e da existência de uma via metabólica na qual a frutose leva à produção de ácido úrico (FOX; KELLEY, 1972; EMMERSON, 1974), a relação entre ácido úrico sérico, bebidas adoçadas e frutose

dietética ainda não está clara. Embora estudos transversais realizados na população adulta dos Estados Unidos, Coreia e México tenham encontrado associação entre o consumo de bebidas adoçadas e níveis elevados de ácido úrico sérico (GAO et al., 2007; CHOI et al., 2008; BAE et al., 2014; MENESES-LEON et al., 2014), no estudo de Bomback et al. (2010) o consumo de refrigerantes não esteve associado à hiperuricemia incidente. Até o presente momento não há estudos que abordaram a associação entre consumo de refrigerantes, suco de frutas, frutose dietética e ácido úrico sérico na população brasileira.

1.1 ÁCIDO ÚRICO SÉRICO E FATORES ASSOCIADOS

O ácido úrico, metabólito final do catabolismo das purinas (adenina e guanina), é sintetizado no homem principalmente no fígado pela ação da enzima xantina oxidase (MARION et al., 2011) e, encontra-se, na sua maior parte, sob a forma de uratos em pH fisiológico, forma solúvel no plasma (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005). A excreção ocorre pelo trato digestório (um terço) e rins (dois terços) (ENOMOTO et al., 2002). Esse metabólito está presente em níveis mais elevados no sangue humano do que em outros mamíferos em virtude da eficiência renal de excreção e também devido à perda da enzima uricase hepática por mutações genéticas ao longo da evolução (WU et al., 1989), a qual é responsável por degradar o ácido úrico em alantoína, um composto mais solúvel e facilmente excretado pelos rins. Conseqüentemente, ao contrário do observado na maioria dos mamíferos, em humanos, o ácido úrico tende a se acumular, podendo levar à hiperuricemia (WU et al., 1992).

A hiperuricemia foi descrita pela primeira vez por Garrod (1863) ao demonstrar a existência de altas taxas de ácido úrico em indivíduos com gota. Sua origem pode incorrer de excesso de produção (10%) e baixa excreção (90%) ou, ainda, da combinação de ambos (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005). Por sua vez, os níveis de ácido úrico podem variar devido à presença de fatores metabólicos determinados

geneticamente, como a atividade enzimática, bem como de fatores nutricionais, sexo, eficiência de excreção renal e uso de diuréticos (GAVIN; STRUTHERS, 2003). Embora ainda sem consenso sobre um ponto de corte universal para o diagnóstico de hiperuricemia, o proposto por Fang e Alderman (2000), que é o de ácido úrico >7,0 mg/dL em homens e >6,0 mg/dL em mulheres, foi adotado para este trabalho.

Importante mencionar que com o aumento da concentração de urato em fluidos fisiológicos há maior risco de supersaturação e formação de cristais, o que pode culminar na deposição desses nas articulações, caracterizando a doença conhecida por gota, a qual constitui a artrite inflamatória mais comum em homens adultos (ROUBENOFF et al., 1991; TERKELTAUB, 2003). Já está amplamente aceito que a hiperuricemia é um fator de risco para o desenvolvimento de gota (LUK; SIMKIN, 2005), além de ter uma relação estreita com muitas outras doenças.

Os homens apresentam maior risco de desenvolver gota do que as mulheres em todas as faixas etárias (LUK; SIMKIN, 2005), provavelmente devido ao efeito dos hormônios femininos na diminuição dos níveis de ácido úrico antes da menopausa. Depois, os níveis de ácido úrico tendem a aumentar, mas mesmo assim são mais baixos que nos homens durante toda a vida (KUWABARA et al., 2015). Nicholls, Snaith e Scott (1973) mostraram que a terapia de estrogênio em homens transexuais reduziu os níveis de ácido úrico sérico e aumentou o ácido úrico na urina. Sumino et al. (1999) verificaram o mesmo efeito sobre as concentrações de ácido úrico em mulheres hiperuricêmicas pós-menopausadas. Ambos os estudos comprovam o efeito uricosúrico dos hormônios sexuais femininos.

Tendências crescentes de aumento dos níveis de ácido úrico sérico e hiperuricemia foram observadas em várias populações, como nos Estados Unidos, Japão, China, Reino Unido e Nova Zelândia (Maori) (RHO; ZHU; CHOI, 2011). Em único estudo brasileiro de base populacional publicado, a prevalência de hiperuricemia foi de 13,2% (RODRIGUES et al., 2012), inferior ao encontrado por Choi et al. (2008), que foi cerca de 18% em amostra representativa de americanos. Mudanças dietéticas e de estilo de vida experimentadas pela população nas últimas décadas, bem como o aumento da prevalência da obesidade e da SM parecem explicar a alta incidência de

gota (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005). É possível que maior adesão à dieta ocidental (incluindo alto consumo de frutose), aumento do uso de diuréticos e envelhecimento populacional estejam envolvidos nesse cenário (NEOGI, 2008).

Em relação aos medicamentos, dados epidemiológicos têm sido limitados ao papel de diuréticos e outras medicações anti-hipertensivas (CHOI et al., 2005). Em humanos, o losartan, por exemplo, mostrou propriedades uricosúricas (RAYNER et al., 2006). Diuréticos, como os tiazídicos e a furosemida, elevam o ácido úrico por diminuir sua excreção renal (LUK; SIMKIN, 2005). O alopurinol é a opção de tratamento medicamentoso para redução dos níveis de ácido úrico por ser um inibidor da xantina oxidase, porém reações adversas já foram reportadas e, seu uso deve ser cauteloso em doentes renais (NEOGI, 2008).

Não há dúvidas sobre a importância do papel da dieta no desenvolvimento de hiperuricemia (MENESES-LEON et al., 2014). Há consenso também sobre a associação direta entre ácido úrico elevado e o consumo de alimentos ricos em purinas de origem animal (CLIFFORD et al., 1976; CHOI; LIU; CURHAN, 2005) e álcool (CHOI; CURHAN, 2004; SUN et al., 2010), bem como relação inversa com o consumo de produtos lácteos (CHOI; LIU; CURHAN, 2005; ZGAGA et al., 2012), café (CHOI; CURHAN, 2007; CHOI; CURHAN, 2010) e vitamina C (GAO et al., 2008; CHOI; GAO; CURHAN, 2009).

Além disso, também já foi comprovado que a ingestão dietética rica em purinas, proveniente de carnes, aves e peixes, contribui substancialmente para o aumento do ácido úrico (COE; MORAN; KAVALICH, 1976; CLIFFORD et al., 1976; CHOI; LIU; CURHAN, 2005) e há evidências da importância de restrição desses alimentos em indivíduos hiperuricêmicos ou com gota (CHOI et al., 2005). Estudos confirmaram o efeito do etanol, particularmente da cerveja e licor, nos níveis de ácido úrico, estando relacionado à incidência de gota (CHOI et al., 2004; CHOI; CURHAN, 2004; SUN et al., 2010) por aumentar a degradação do trifosfato de adenosina (ATP) para os precursores de ácido úrico (PUIG; FOX, 1984). Já o consumo de café pode diminuir os níveis de ácido úrico e o risco de gota (CHOI; WILLETT; CURHAN, 2007; CHOI; CURHAN, 2010; PARK et al., 2016), assim como os produtos lácteos,

principalmente os de baixo teor de gordura (GARREL et al., 1991), e a vitamina C (HUANG et al., 2005). Por sua vez, o ácido clorogênico presente no café parece ser um inibidor competitivo da enzima xantina oxidase (ZHAO et al., 2014). Os lácteos possuem efeito uricosúrico (ZGAGA et al. 2012), assim como a vitamina C (GAO et al., 2008; CHOI; GAO; CURHAN, 2009).

A associação entre o ácido úrico e enfermidades metabólicas e vasculares tem sido relatada em estudos epidemiológicos. Sabe-se que a adiposidade e o ganho de peso são fatores de risco importantes para a hiperuricemia e gota (CHOI et al., 2005) devido ao aumento dos níveis de ácido úrico tanto pela diminuição da excreção renal e, em parte, pelo aumento da sua produção (EMMERSON, 1996). Por outro lado, resultados da coorte *Health Professionals Follow-up Study* evidenciaram que a perda de peso é um fator de proteção para o desenvolvimento de gota (CHOI et al., 2005).

Estudos experimentais têm demonstrado um papel mediador do ácido úrico tanto na SM como na Doença Renal Crônica (DRC) (KANG et al., 2002; OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003; NAKAGAWA et al., 2006). Os achados recentes de Tsai et al. (2017) em chineses suportam que a hiperuricemia é um potencial fator de risco modificável para a progressão da DRC, particularmente em pacientes sem proteinúria. Uma meta-análise concluiu que níveis elevados de ácido úrico podem estar associados a um risco aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda (XU et al., 2017). O estudo de Yoo et al. (2005) em coreanos mostrou que o ácido úrico sérico se correlaciona independentemente com hipertensão (HA), resistência à insulina e SM, sendo que o risco de SM aumenta proporcionalmente à sua concentração. Wiik e colaboradores (2010) concluíram que o ácido úrico elevado é um marcador de risco independente para o diagnóstico inicial de diabetes em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

No Brasil, o primeiro estudo de base populacional que abordou a prevalência e características epidemiológicas da hiperuricemia evidenciou a relação entre níveis elevados de ácido úrico e fatores de risco cardiovascular, como Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, obesidade abdominal e hipertrigliceridemia, sendo que

esses fatores se mostraram mais acentuados em mulheres (RODRIGUES et al., 2012). Oliveira et al. (2014) observaram semelhante associação, além de demonstrarem a mesma relação com dislipidemia e HA em amostra de adultos brasileiros aparentemente saudáveis. Resultados de análises com participantes da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde de Adultos - ELSA-Brasil – demonstraram que os níveis de ácido úrico sérico estão associados à pré-hipertensão (LOTUFO et al., 2016) e à velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, considerado método padrão-ouro para avaliação não invasiva da rigidez arterial, ambos em homens aparentemente saudáveis (BAENA et al., 2015).

Vale destacar que a associação do ácido úrico elevado com quase todos os fatores de risco para DCV (sendo o fumo a única exceção) dificulta a elucidação sobre a determinação real de seu papel causal nessas condições. A questão central seria conhecer, de fato, se o ácido úrico elevado é um fator de risco independente para DCV ou apenas um fator adicional associado (NEOGI, 2008; WANG et al., 2014). Porém, é consenso na literatura que a hiperuricemia em indivíduos saudáveis é um fator de risco independente para a HA.

Deste modo, estudos transversais (LOEFFLER et al, 2012; KUWABARA et al., 2014), longitudinais (KUWABARA et al., 2011), de intervenção (FEIG; SOLETSKY; JOHNSON, 2008; SOLETSKY; FEIG, 2012) e meta-análises (GRAYSON et al., 2011; WANG et al., 2014) identificaram a hiperuricemia como um fator de risco independente para HA. Gagliardi, Miname e Santos (2009), em uma revisão sistemática, concluíram que níveis de ácido úrico elevados são marcadores independentes de DCV e, inclusive, resultados de recente meta-análise (QIN et al., 2016) suportam a hipótese que a hiperuricemia pode aumentar ligeiramente o risco de DCV e diabetes em pacientes hipertensos. Publicação semelhante concluiu que o uso de alopurinol produziu pequena e significativa redução na pressão arterial sistólica e diastólica e, dessa forma, pode ser utilizado como medicação coadjuvante em pacientes hipertensos e com hiperuricemia subjacente (AGARWAL; HANS; MESSERLI, 2013). Os mecanismos subjacentes ao ácido úrico elevado e suas implicações na HA não são totalmente conhecidos, embora o aumento dos níveis de ácido úrico em indivíduos não complicados com HA possa levar a alterações

vasculares renais precoces, com redução do fluxo sanguíneo cortical e secreção tubular de urato baixa (VERDECCHIA et al., 2000), além do aumento da atividade do sistema nervoso simpático estar associado à excreção renal reduzida de ácido úrico (FERRIS; GORDEN, 1968).

Assim, mediante as evidências atuais, os níveis séricos de ácido úrico precisam ser monitorados, especialmente em pacientes com alto risco de DCV (KUWABARA et al., 2015).

1.2 FRUTOSE, BEBIDAS ADOÇADAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A frutose é um monossacarídeo (açúcar simples) presente naturalmente no mel e nas frutas e foi isolada pela primeira vez em 1847 a partir da cana-de-açúcar (WANG; VAN EYS, 1981). Constitui 50% da sacarose (dissacarídeo composto por uma molécula de glicose e uma molécula de frutose) e é responsável por 55% do teor do xarope de milho (NAKAGAWA et al., 2005). A absorção de frutose ocorre pelo epitélio intestinal para a veia porta hepática e, dessa forma, inicialmente flui pelo fígado (TOPPING; MAYES, 1971). A frutose é absorvida no intestino delgado pelo transportador de glicose 5 (GLUT5), não dependente de insulina. Uma vez dentro do enterócito, a frutose difunde-se para os vasos sanguíneos através do transportador GLUT2 no pólo basolateral, onde é rapidamente fosforilada nas posições de carbono 1 pela frutoquinase ou no carbono 6 por uma hexoquinase (MAYES, 1993).

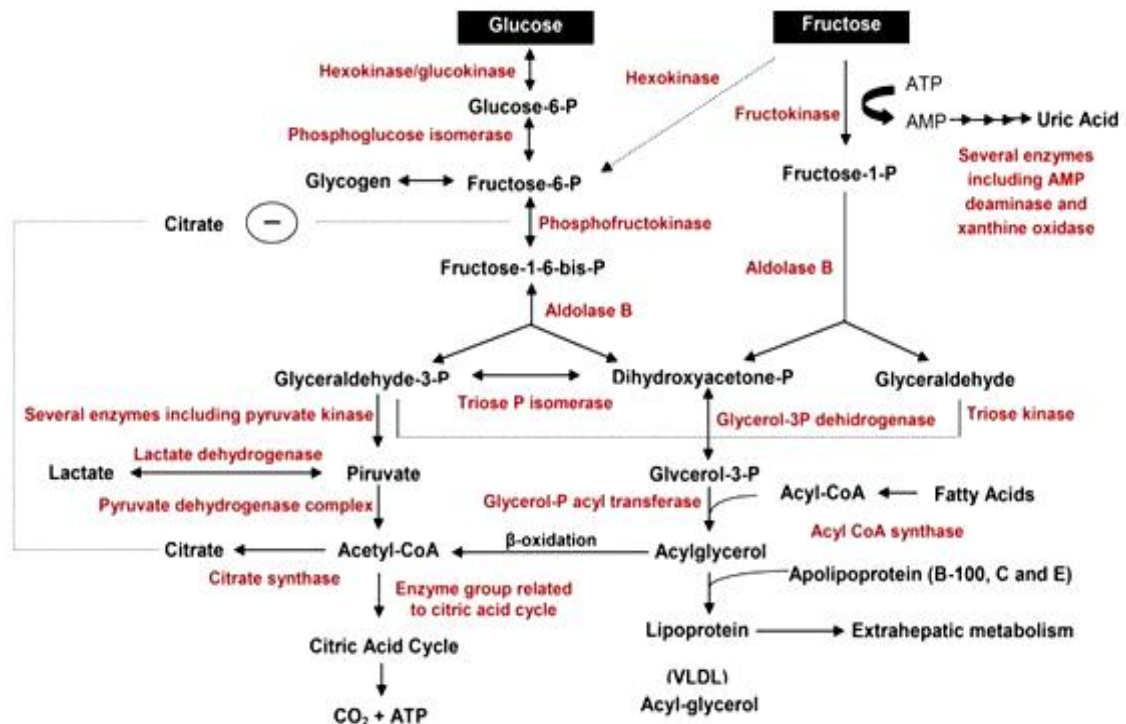
A maior parte da frutose é fosforilada no carbono 1 e se acumula rapidamente no fígado, onde é hidrolisada em 2 trioses: dihidroxiacetona e gliceraldeído-fosfato. Essas 2 trioses podem seguir caminhos diferentes: 1) participar na via glicolítica produzindo piruvato, que é convertido em ácido láctico sob condições anaeróbias ou pode entrar no ciclo de ácido cítrico como acetil CoA sob condições aeróbias com liberação de energia; 2) fosfato de di-hidroxiacetona pode ser reduzido a glicerol-3-

fosfato, o qual é necessário para a síntese de lipídeos incluindo triacilgliceróis e fosfolipídeos; e 3) fosfato de di-hidroxiacetona pode ser condensado para formar frutose-1,6-difosfato, formando glicose ou glicogênio. A Figura 1 apresenta as vias metabólicas da glicose e da frutose (DORNAS et al., 2015).

Os açúcares de adição não estão presentes naturalmente nos alimentos e são acrescentados em preparações culinárias, alimentos processados e bebidas industrializadas, cujo objetivo é melhorar o paladar, a viscosidade, a textura, a cor e aumentar a durabilidade dos produtos alimentícios. Incluem-se nesse termo o açúcar (sacarose) e xarope de milho (MURPHY; JOHNSON, 2003; DIETARY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE, 2005). Tendo em vista o grande desenvolvimento da indústria alimentícia e a facilidade de acesso a esses produtos, a ingestão de açúcar aumentou expressivamente nos últimos 40 anos em todo mundo, principalmente com a introdução dos açúcares adicionados (ELLIOT et al., 2002; TAPPY; LE, 2010). A frutose, proveniente do xarope de milho, vem sendo utilizada como adoçante de bebidas industrializadas pelo fato de possuir maior solubilidade e também por ter poder edulcorante 1,7 vezes maior que a sacarose (HALLFRISCH, 1990).

Nos Estados Unidos, de acordo com o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2000, a maior fonte de frutose na dieta são os açúcares adicionados, responsáveis por aproximadamente dois terços do consumo total de frutose (BLOCK, 2004), e a metade desses açúcares estão sob a forma de xarope de milho. Destaca-se que o consumo de frutose aumentou drasticamente desde 1967 com a introdução do xarope de milho nos Estados Unidos (BLOCK, 2004). Segundo Gross et al. (2004), houve um aumento do consumo desse açúcar em cerca de 2000% nas últimas três décadas, acompanhando o crescimento da obesidade, SM e DRC. Os refrigerantes da indústria brasileira são adoçados com sacarose proveniente da cana de açúcar, aproximadamente 8-11g por 100 mL. De acordo com o NHANES 1999-2004, há estimativa de uma ingestão média de frutose de 49 g/dia (TAPPY; LE, 2010) e Thompson et al. (2009) relataram que na dieta dos americanos, entre 1992 e 2002, 16,6% da energia eram provenientes de açúcares de adição.

Figura 1 – Vias metabólicas da glicose e frutose.



Fonte: DORNAS et al., 2015.

A alimentação no Brasil é caracterizada por forte transição para uma dieta com elevado uso de produtos densos em energia, com maior participação de gorduras e açúcares de adição e redução no consumo de fibra dietética, frutas, hortaliças e cereais (WHO, 2003; BRASIL, 2010b). Essa mudança alimentar foi observada por meio das Pesquisas de Orçamento Familiar (POF), evidenciando aumento na aquisição de produtos industrializados e redução de alimentos *in natura* (BRASIL, 2010a). Levy-Costa et al. (2005) em análise da evolução da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil de 1974-1975 a 2002-2003, encontraram aumento de 400% no consumo per capita de refrigerante em famílias brasileiras residentes em áreas metropolitanas pertencentes a todas as categorias de rendimento (de 0,4% para 2,1% do total de calorias). Por outro lado, a participação do açúcar de mesa (sacarose) vem sendo reduzida desde 1987, enquanto a contribuição do açúcar adicionado aos alimentos dobrou, especialmente por meio do consumo de refrigerantes e biscoitos, indicando persistência de elevado teor de açúcar de adição

e incremento na fração oriunda de alimentos processados (BRASIL, 2004; BRASIL, 2010b; LEVY et al., 2012).

De acordo com a POF 2002-2003 a disponibilidade domiciliar do açúcar de adição é alta nas cinco regiões brasileiras, variando de 13,0% das calorias totais na Região Norte a 18,1% na Região Sudeste (BRASIL, 2004), além de sua participação na dieta se mostrar elevada em todos os estratos regionais e de renda. Na POF 2008-2009 também foi verificada alta disponibilidade de açúcar de adição, com variação de 13,9% na Região Norte a 17,4% na Região Sudeste, além de um aumento em 16% da participação calórica dos refrigerantes. Segundo a POF 2008-2009, o consumo médio de refrigerantes em adultos foi de 100mL/dia e de sucos e refrescos, aproximadamente, 140mL/dia (BRASIL, 2010b). Houve aumento de 92% na quantidade média anual per capita adquirida do refrigerante de cola de 2002/2003 a 2008/2009. Já em relação à participação no total de calorias diária houve aumento de 0,3%, passando de 1,5% para 1,8% (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b).

O alto consumo de refrigerantes, bem como de sucos artificiais, representam uma preocupação e grande desafio, visto que a redução do consumo de açúcar tem sido proposta no combate à epidemia de obesidade (VARTANIAN; SCHWARTZ; BROWNELL, 2007). Pesquisadores afirmam que o aumento da proporção de açúcares na dieta, incluindo a frutose, é determinante para o aumento da prevalência de eventos negativos à saúde, como obesidade, diabetes tipo 2, HA e DCV (BRAY; NIELSEN; POPKIN, 2004; JOHNSON et al., 2007). Apesar de as interações frutose-gene na infância serem complexas e multifatoriais, resultados obtidos com animais indicam que o consumo materno de frutose desempenha um papel na programação do desenvolvimento da HA (TAIN; CHAIN; HSU, 2016).

Em relação à frutose e obesidade, Malik, Schulze e Hu (2006) realizaram uma revisão sistemática e concluíram que o elevado consumo de bebidas açucaradas está associado ao ganho de peso. O balanço energético positivo, muitas vezes associado com o aumento do consumo de frutose, tem contribuído para o excesso de adiposidade (SCHULZE et al., 2004a), uma vez que há evidências de que as

bebidas com adição de açúcares possuem pouca capacidade de saciedade, provocando compensação energética inadequada (RIVERA et al., 2008). Foi demonstrado que, a longo prazo, o consumo de frutose resulta na diminuição dos níveis circulantes de insulina e leptina quando comparados à glicose. Uma vez que a insulina e a leptina representam sinais endócrinos para o sistema nervoso central na regulação do equilíbrio energético, o consumo prolongado de dietas ricas em frutose pode levar ao aumento da ingestão calórica ou diminuição do gasto calórico, contribuindo assim para o ganho de peso (HAVEL, 2005).

Nesse contexto, é consensual que o aumento do consumo de frutose coincide com a epidemia de obesidade e SM nas últimas décadas (BRAY; NIELSEN; POPKIN, 2004). Segundo dados prospectivos o maior consumo de bebidas adoçadas está associada com excesso de adiposidade e risco de diabetes tipo 2 (SCHULZE et al., 2004). Dados da linha de base do ELSA-Brasil mostraram que o consumo de refrigerantes foi associado independentemente à SM com gradiente dose resposta (VELASQUEZ-MELÉNDEZ et al., 2016). Meta-análises e revisões sistemáticas confirmaram que o consumo de refrigerantes se associa ao desenvolvimento do diabetes tipo 2 e SM (MALIK et al., 2010; NARAIN; KNOW; MAMAS, 2017). Assim, a quantidade elevada de carboidratos de rápida absorção, como sacarose e xarope de milho, pode aumentar o risco de SM e diabetes tipo 2 por conta do aumento da carga glicêmica e ganho de peso, levando à resistência à insulina, disfunção das células β pancreáticas e inflamação (SCHULZE et al., 2004b). Dessa forma, esta associação pode ser impulsionada pelo fato de que a ingestão de refrigerantes representa um estilo de vida não saudável (NARAIN; KNOW; MAMAS, 2017).

O consumo a longo prazo de bebidas adoçadas também provoca aumento na acumulação de gordura ectópica e de lipídeos sanguíneos (MAERSK et al., 2012). Segundo revisão de Herman e Varman (2016) agudamente a frutose aumenta a lipogênese *de novo* por meio da ação da cetohexocinase e aldolase B que produz substratos para síntese de ácidos graxos. O consumo crônico de frutose aumenta ainda mais a capacidade para o metabolismo hepático da frutose ativando vários fatores chave de transcrição que elevam a expressão de enzimas lipogênicas, aumentando a lipogênese, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. Além disso, o

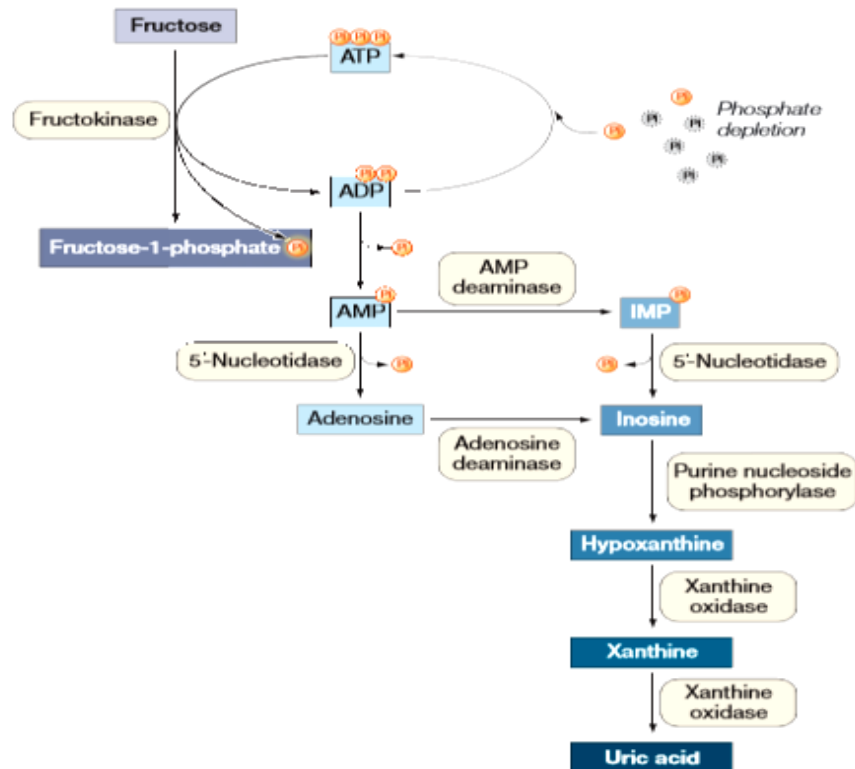
aumento da esteatose hepática e as concentrações plasmáticas de lipídios podem contribuir para a resistência à insulina e promover a DCV (HERMAN; VARMAN, 2016).

1.3 FRUTOSE, BEBIDAS ADOÇADAS E ÁCIDO ÚRICO SÉRICO

A sacarose é um dissacarídeo quimicamente constituído por dois monossacarídeos, frutose e glicose. A frutose, ao contrário de outros monossacarídeos, é em sua maior parte metabolizada no fígado onde induz o catabolismo de nucleotídeos, produzindo assim ácido úrico intracelular (EMMERSON, 1974; JOHNSON et al., 2007). Destaca-se que a frutose é o único hidrato de carbono que exerce efeito direto sobre o metabolismo do ácido úrico.

Há consenso sobre a via metabólica da frutose que leva à produção de ácido úrico. Assim, a frutose induz a produção de ácido úrico por aumento da degradação do ATP à adenosina monofosfato (AMP), um precursor do ácido úrico, conforme demonstrado na figura 2. Durante seu metabolismo, a frutose é fosforilada a frutose-1-fosfato (F1P) pela enzima frutoquinase e leva à degradação do ATP para difosfato de adenosina (ADP). A depleção de ATP inibe a fosforilação oxidativa de adenosina difosfato (ADP), ocasionando falta de fosfato inorgânico (Pi). A F1P captura fosfato inorgânico (Pi) e, dessa forma, os níveis de Pi intracelulares diminuem. Como resultado, os níveis de ATP intracelulares diminuem e os níveis de AMP aumentam devido à adelinatoquinase, o que também leva ao aumento dos níveis de monofosfato de inosina (IMP). Níveis elevados de AMP e IMP ativam vias catabólicas levando ao aumento da produção de ácido úrico. Além disso, a depleção de ATP e Pi durante o metabolismo da frutose diminui a inibição do feedback para a geração de ácido úrico (FOX; KELLEY, 1972; EMMERSON, 1974).

Figura 2 – Mecanismo de indução da produção de ácido úrico pela frutose.



Fonte: CHOI; WILLET; CURHAN, 2007.

De fato, estudos experimentais em humanos e animais mostram aumento a curto e longo prazo nas concentrações de ácido úrico com a ingestão oral de frutose ou perfusão (EMMERSON, 1974; FOX; KELLEY, 1972; JOHNSON et al., 2007). Em humanos foi comprovado que a alimentação rica em frutose ou a administração de frutose intravenosa eleva os níveis de ácido úrico no sangue e na urina (PERHEENTUPA; RAIVIO, 1967; EMMERSON, 1974). Estudo randomizado de El Carran e colaboradores (2016) com jovens saudáveis mostrou uma relação dose-resposta, potencialmente linear, entre ingestão de frutose e aumento do ácido úrico sérico pós-prandial. Em estudo randomizado, o consumo de um litro por dia de refrigerantes ao longo de 6 meses elevou as concentrações de ácido úrico em um grupo de adultos com sobrepeso e obesidade em comparação com os grupos que consumiram leite, refrigerante *diet* ou água (BRUUN et al., 2015).

Verifica-se que também existem outros mecanismos propostos para indução da produção de ácido úrico pela frutose. Há uma hipótese de que a maior ingestão de

frutose ou sacarose poderia indiretamente estimular a síntese de ácidos graxos de cadeia longa e conduzir à hipertrigliceridemia, bem como aumento da resistência à insulina (MAYES, 1993; WU et al., 2004). Ambas as condições estão associadas ao ácido úrico elevado (CONEN et al., 2004). Maior ingestão de frutose também diminui a excreção de ácido úrico devido a uma associação com o aumento da produção de lactato (NAKAGAWA et al., 2006).

Grande parte dos estudos envolvendo consumo de bebidas adoçadas e ácido úrico foi realizado com populações ocidentais, mais especificamente dos Estados Unidos. GAO e colaboradores (2007), em estudo transversal realizado com adultos americanos, mostraram que a adição de açúcar na dieta e o consumo de refrigerantes, e não de suco de frutas, estava associado com ácido úrico sérico elevado em homens. Em outro estudo transversal realizado com adultos americanos foi encontrada associação entre consumo de refrigerantes, suco de laranja e ácido úrico sérico, maior em homens do que em mulheres, sendo que o mesmo não foi verificado para refrigerantes *diet* (CHOI et al., 2008).

O primeiro estudo transversal em população asiática identificou que os homens que consumiam maior quantidade de refrigerantes tiveram incremento do risco de hiperuricemia, não apresentando o mesmo resultado para o consumo de suco de laranja. Para as mulheres apenas foi verificada uma tendência crescente de hiperuricemia sem significância estatística (BAE et al., 2014). Estudo transversal realizado com mexicanos que participaram da coorte *Health Workers Cohort Study* (2004-2006) evidenciou associação positiva entre o consumo de bebidas adoçadas e a presença de hiperuricemia em homens e mulheres (MENESES-LEON et al., 2014). Já no estudo de Zgaga et al. (2012), realizado com amostra saudável da Escócia, embora identificada associação positiva entre ácido úrico sérico e consumo de bebidas adoçadas, não houve associação com a ingestão de frutose, sugerindo que a frutose não é o agente causal subjacente à associação bebidas adoçadas-ácido úrico sérico. Também não foi encontrada associação entre glicose e consumo de açúcar com ácido úrico sérico.

Estudo prospectivo realizado em homens da coorte *Health Professionals Follow-Up Study* mostrou que o consumo de refrigerantes, sucos de frutas e frutose foi associado a um risco substancialmente aumentado de gota, ao contrário do consumo de refrigerantes *diet* (CHOI; CURHAN, 2008). No estudo de Choi, Willett e Curhan (2010), com mulheres do *Nurses' Health Study* (1984-2006), foi verificado que o consumo de refrigerantes, suco de laranja, frutose total e livre estava associado a um risco aumentado de gota incidente, porém não foi encontrada associação com o consumo de refrigerante *diet*. Esse trabalho fornece a primeira evidência potencial de que o consumo de frutose e bebidas ricas em frutose é um fator de risco importante para as mulheres e que precisa ser considerado na prevenção primária da gota. Apesar das evidências dos principais estudos longitudinais, dados prospectivos ainda são inconsistentes. No estudo de Bomback et al. (2010) foram feitas análises transversais e longitudinais de 15.745 pacientes da coorte *Atherosclerosis Risk in Communities Study* e o alto consumo de refrigerantes adoçados foi associado com a prevalência de hiperuricemia e DRC, mas não à incidência.

Uma revisão sistemática identificou a ingestão de frutose como um fator de risco associado à gota, além de outros fatores de risco dietéticos estabelecidos, incluindo o consumo de álcool, carne e frutos do mar (SINGH; REDDY; KUNDUKULAM, 2011). Os resultados de recente meta análise suportam a hipótese de que a ingestão elevada de frutose é um fator de risco para o desenvolvimento da gota, porém também destacam a necessidade de mais estudos prospectivos de longo prazo que investiguem a ingestão de frutose de todas as fontes, a fim de obter uma melhor compreensão dos efeitos desse nutriente sobre o risco de hiperuricemia e determinar até que ponto pode mediar essa relação (JAMNIK et al., 2016).

Importante mencionar que as recomendações dietéticas convencionais para a gota se centravam na restrição da ingestão de purina e de álcool, mas não sobre a ingestão de bebidas adoçadas (FAM, 2002), apesar de Osler, há muitos anos, já ter prescrito dietas com baixo teor de frutose como uma estratégia para evitar a gota (NAKAGAWA et al., 2005). Alguns estudos atuais suportam a ideia de Osler, sendo que na orientação não farmacológica para a gestão da gota do *American College of*

Rheumatology consta evitar bebidas adoçadas, mas não menciona se a frutose de outras fontes deve ser limitada (KHANNA et al., 2012).

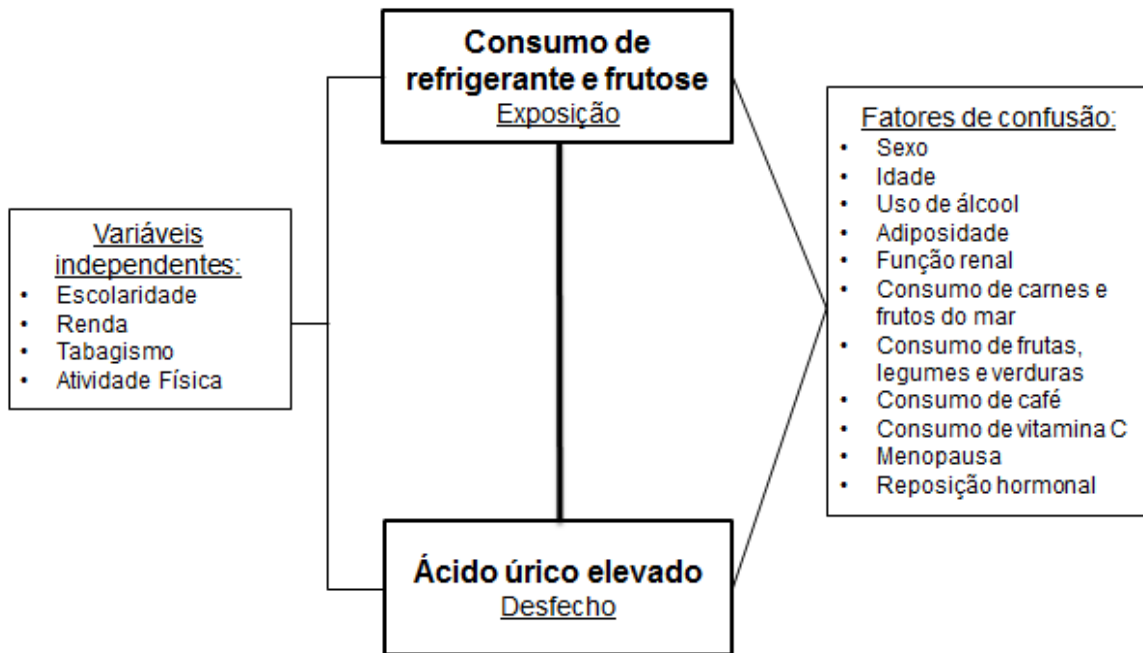
Neste cenário, a frutose tem sido proposta como o agente causal subjacente à associação entre bebidas adoçadas e ácido úrico sérico, mas ainda não está claro se a quantidade de frutose encontrada nas bebidas adoçadas, ou na dieta, é suficiente para sustentar e explicar essa relação. Também é importante destacar que tem sido sugerido que, metabolicamente, há um limite para a depleção de ATP mediada pela frutose hepática, abaixo do qual não há produção de ácido úrico (WANG et al., 2012). Assim, ainda é difícil determinar se são os compostos presentes nas bebidas adoçadas que estão relacionadas ao aumento do ácido úrico ou se representa apenas um marcador para uma dieta não saudável.

Diante do exposto, apesar da tendência secular de hiperuricemia coincidir com o aumento do consumo de bebidas adoçadas e frutose (CURHAN, FORMAN, 2010), e da ampla evidência de um mecanismo de indução da produção de ácido úrico pela frutose (FOX; KELLEY, 1972; EMMERSON, 1974), a relação entre ácido úrico sérico, bebidas adoçadas e frutose ainda permanece sob investigação.

Até o presente momento nenhum estudo realizado com população brasileira abordou a relação entre o consumo de bebidas, frutose dietética e ácido úrico sérico. Também são escassos dados referentes à prevalência e incidência de hiperuricemia em amostras de base populacional no Brasil, e ressalta-se que o consumo de refrigerantes e sucos entre os brasileiros aumentou substancialmente nas últimas décadas. Por essas razões, maior compreensão da relação entre consumo de bebidas, frutose e concentrações plasmáticas de ácido úrico em amostra da população brasileira pode contribuir na elaboração de ações de prevenção das DCV a partir dos resultados deste estudo.

A figura abaixo apresenta, de forma esquemática e resumida, os fatores envolvidos na relação entre consumo de refrigerantes e frutose e hiperuricemia apresentados neste capítulo.

Figura 3 – Fatores envolvidos na relação entre consumo de refrigerante, frutose e hiperuricemia.



2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Estudar a relação entre consumo de refrigerante, suco de fruta natural sem adição de sacarose, frutose dietética e níveis séricos de ácido úrico em participantes do ELSA-Brasil.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o consumo de refrigerante, suco de fruta natural sem adição de sacarose e frutose dietética nos participantes do ELSA- Brasil, e
- Analisar a associação entre o consumo de refrigerante, suco de fruta natural sem adição de sacarose, frutose dietética total e ácido úrico sérico em participantes do ELSA-Brasil.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

Trata-se de um estudo de corte transversal, quantitativo e analítico conduzido com os dados da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil. A coorte foi constituída por 15.105 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 35 a 74 anos. O ELSA-Brasil abrange seis Centros de Investigação (CI), estando cinco sediados em instituições públicas de ensino superior (USP, UFMG, UFBA, UFRGS e UFES) e uma em instituição de pesquisa do Ministério da Saúde (FIOCRUZ). Os participantes da pesquisa (voluntários) são servidores públicos ativos ou aposentados das seis instituições e o ELSA-Brasil tem como objetivo principal investigar os determinantes e a incidência de doenças crônicas na população brasileira, com enfoque no diabetes e nas DCV (AQUINO et al., 2012).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

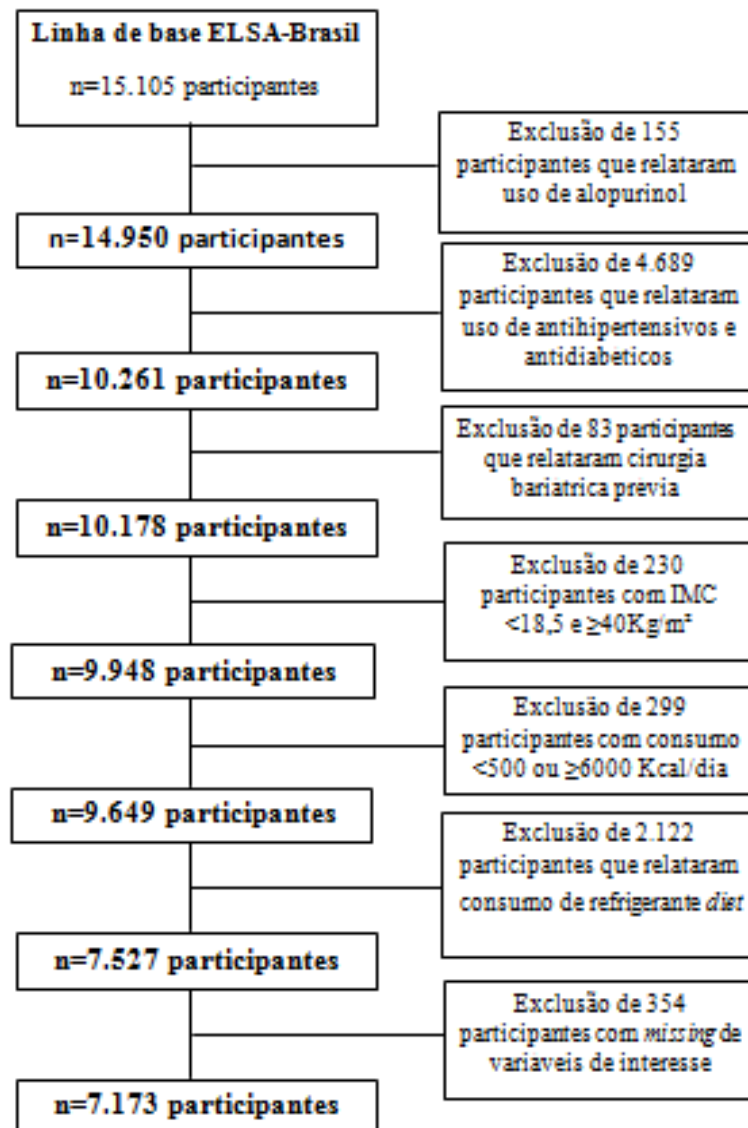
Participantes que compareceram aos CI com período de jejum de 12 a 14 horas e que responderam ao Questionário de Frequência Alimentar (QFA), bem como os que estão com dados antropométricos, sociodemográficos, de hábitos de vida e saúde autorreferida completos.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos desta análise os participantes que relataram fazer uso de alopurinol (n=155), anti-hipertensivos (n=4284), antidiabéticos (n=405), terem sido submetidos previamente à cirurgia bariátrica (n=83). Foram também excluídos os que

apresentaram consumo calórico diário implausível (<500 kcal/dia ou >6000 kcal/dia) (n=299) (ANDRADE; PEREIRA; SICHIERI, 2003) e que relataram consumir refrigerantes dietéticos (n=2.122), segundo dados do QFA. Finalmente foram excluídos os que apresentaram IMC <18,5 kg/m² ou ≥40 kg/m² (n=230) e os com dados faltantes de variáveis potencialmente confundidoras (n=354). A amostra final foi composta por 7.173 participantes (figura 4).

Figura 4 – Fluxograma de exclusões de participantes.



3.4 COLETA DE DADOS

Os participantes foram contatados para assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido - TCLE (ANEXO A) e realizado agendamento para visita ao CI e posterior realização dos exames e questionários. Foram realizados exames antropométricos, aferição de pressão arterial, eletrocardiograma, retinografia, dentre outros (BENSENOR et al., 2013) e os questionários abrangiam características sociodemográficas, de atividade física, de alimentação, e saúde mental (CHOR et al., 2013). As características gerais da coorte foram publicadas previamente (SCHMIDT et al., 2015).

3.4.1 Avaliação Antropométrica

Informações gerais sobre as aferições e exames clínicos estão disponíveis em publicação prévia (MILL et al., 2013). Para a avaliação antropométrica foram aferidos peso, altura e calculado o IMC para classificação do estado nutricional dos participantes, além da medida da circunferência da cintura (CC). Todas as técnicas utilizadas para aferição das medidas antropométricas nos participantes do estudo ELSA-Brasil estão de acordo com procedimentos padrão (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

Dessa forma, o peso corporal foi aferido com o participante descalço, em jejum, trajando um uniforme padrão sobre as roupas íntimas. Utilizou-se balança eletrônica (Toledo[®], modelo 2096PP), com capacidade de 200kg e precisão de 50g. A altura foi medida com estadiômetro de parede (Seca[®], Hamburg, BRD) com precisão de 1 mm, afixado à parede lisa e sem rodapé. Para medição da altura, verificada no período inspiratório do ciclo respiratório, o indivíduo estava em posição supina, descalço, com a cabeça, nádegas e calcanhares encostados na parede e com o olhar fixo no plano horizontal. O IMC foi calculado de acordo com a fórmula $IMC =$

peso(kg) / altura(m)² e foram adotados os pontos de corte recomendados pela OMS (WHO, 2000a).

A CC foi medida com o participante em jejum e com a bexiga vazia, em posição ereta e respiração normal, com os pés juntos, a parte da vestimenta superior erguida e os braços cruzados na frente do peito. A medida foi realizada com uma fita métrica inextensível no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior do arco costal. Os pontos de corte adotados para a medida da CC são os preconizados pela OMS, sendo considerada inadequada a CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres (WHO, 2000b).

3.4.2 Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar habitual dos participantes foi obtido por meio de um QFA (ANEXO B), desenvolvido e validado para a população do estudo ELSA-Brasil (MOLINA et al., 2013a; MOLINA et al., 2013b). O QFA ELSA-Brasil é um questionário semiquantitativo composto por 114 itens alimentares, cujo objetivo é avaliar o consumo habitual nos últimos 12 meses, sendo estruturado nas seguintes seções: 1. Alimentos/preparações; 2. Medidas de porções de consumo; 3. Frequências de consumo, com oito opções de resposta, variando desde “Mais de 3x/dia” até “Nunca/Quase Nunca”; 4. Referiu consumo sazonal, os que relataram espontaneamente consumir o item alimentar somente na época ou na estação. Os participantes foram questionados por meio da leitura de uma lista de alimentos a responder quantas vezes por dia, semana ou mês com auxílio de cartão de respostas contendo opções de frequência de consumo e um kit de utensílios facilitando a identificação das medidas caseiras.

O consumo diário dos nutrientes e de calorias foi estimado com auxílio do *software Nutrition Data System for Research (NDSR)*, da Universidade de Minnesota (NDSR, 2010). Os valores extremos de consumo (acima do percentil 99) foram substituídos

pelo valor exato do percentil 99. Além disso, quando o participante referiu, voluntariamente, o consumo sazonal de algum item/alimento ou bebida, o valor total do consumo diário desse alimento foi multiplicado por 0,25.

A exposição de maior interesse deste estudo é o consumo de bebidas (refrigerante e suco natural sem adição de sacarose), além do consumo total de frutose. Em relação às bebidas, os participantes foram questionados quanto ao consumo (sim/não) e à frequência de consumo de uma porção (equivalente a 250 mL). Em seguida, os participantes foram agrupados de acordo com a ingestão diária de refrigerantes adoçados com sacarose: 0 porção/dia, >0 e <0,1 porção/dia, ≥0,1 a <1 porção/dia e ≥1 porção/dia. Utilizaram-se os mesmos pontos de corte de porção diária para suco de fruta natural sem adição de sacarose. Já a frutose total da dieta foi analisada em quartis de consumo (g/dia).

É válido reiterar que metade da constituição da sacarose é frutose e, dessa forma, o consumo total de frutose é igual ao consumo de frutose livre somado à metade da ingestão de sacarose (PARK; YETLEY, 1993). Outras variáveis dietéticas como, por exemplo, consumo calórico, de álcool, de café, de carne, de peixe e frutos do mar, de frutas e verduras, de vitamina C e de leite e derivados foram utilizadas como ajuste nos modelos de regressão.

3.4.3 Avaliação Bioquímica

A logística de coleta e transporte de material biológico, bem como a organização do laboratório central no ELSA-Brasil foi descrita e publicada previamente (FEDELI et al., 2013). Dessa forma, as amostras de sangue foram obtidas por punção venosa, utilizando escalpe e tubos de coleta a vácuo. Foram coletadas amostras em jejum. No momento da coleta o participante foi informado quanto ao procedimento e verificou-se, por meio de um questionário, o cumprimento das orientações fornecidas. A temperatura da sala de coleta foi mantida entre 20 e 24°C. As amostras foram devidamente armazenadas localmente a -80°C até ser transportadas

para o Laboratório Central do projeto, localizado no Hospital Universitário de São Paulo.

Neste estudo, as variáveis bioquímicas analisadas foram creatinina e ácido úrico sérico. O ácido úrico sérico, variável desfecho deste estudo, foi determinado pelo método da Uricase (enzimático colorimétrico) (ADVIA 1200 Siemens, EUA) (FOSSATI; PRENCIPE; BERTI, 1980) e a creatinina sérica (ADVIA 1200 Siemens, EUA) pelo método de Jaffe, após aplicação de um fator de conversão (EARLEY et al., 2012). A hiperuricemia foi definida como ácido úrico sérico $>7,0$ mg/dL em homens e $>6,0$ mg/dL em mulheres (FANG; ALDERMAN, 2000). Para avaliar a função renal foi calculada a taxa de filtração glomerular (TFG) (mL/min/1.73m²) de acordo com a equação CKD-EPI (LEVEY et al., 2009), porém sem correção por raça, conforme estudos de validação para a população brasileira (ZANOCO et al., 2012; VERONESE et al., 2014).

3.4.4 Avaliação Socioeconômica

As variáveis socioeconômicas foram obtidas por meio de questionário em entrevista realizada em cada CI. Utilizaram-se as variáveis de escolaridade (fundamental, médio e superior/pós-graduação) e renda per capita (em reais). A variável raça/cor foi referida pelo participante e categorizada em branco e não branco (pardo, negro, amarelo e indígena).

3.4.5 Avaliação da Atividade Física

Estimou-se atividade física a partir do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) versão longa, nos domínios de atividade física lazer no tempo livre (AFTL) e atividade física de deslocamento (AFDL). O instrumento foi validado no Brasil e é

constituído de questões relativas à frequência, duração e intensidade (AFTL: caminhada, moderada e vigorosa; AFDL: caminhada, bicicleta) de atividades físicas (MATSUDO et al., 2001). O padrão de atividade física, em seus diferentes domínios, foi relatado em minutos/semana, consistindo na multiplicação da frequência semanal pela duração de cada uma das atividades realizadas. Considerou-se como atividade física àquela realizada durante pelo menos 10 minutos/semana. A variável foi categorizada posteriormente em fraca, moderada e forte.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis potencialmente confundidoras foram divididas nas seguintes categorias: idade (35-55, 45-54, 55-64 e 65-74 anos), escolaridade (ensino superior, médio, fundamental), renda per capita (em reais), tabagismo (não fumante, ex-fumante e fumante), uso de álcool (nunca usou, ex-usuário e usuário), consumo diário de frutas (sim/não), consumo diário de verduras/legumes (sim/não), uso de suplemento vitamínico (sim/não), menopausa (sim/não), terapia de reposição hormonal (sim/não) e CC (adequada/inadequada). Também foram utilizadas as médias de consumo diário de calorias (quartis), carne e frutos mar (g/dia), leite e derivados (g/dia), Vitamina C (mg/dia) e a TFG (mL/min/1.73m²). Ressalta-se que a CC foi utilizada como ajuste ao invés do IMC porque é um método comumente empregado para avaliar a adiposidade visceral (FILHO et al., 2006). Assim, a acumulação de gordura visceral, em vez de gordura subcutânea, está associada com hiperuricemia em pacientes com gota primária (TAKAHASHI et al., 2000).

Realizou-se uma análise exploratória por sexo e da relação entre hiperuricemia e as variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida, de saúde autorreferida e consumo alimentar. Também foi feita a mesma análise, porém verificando a relação do consumo de bebidas e frutose total da dieta de acordo com as mesmas variáveis citadas anteriormente. A estratificação por sexo se justifica pela presença de interação sobre a associação entre as variáveis desfecho e exposição.

Para testar diferenças estatísticas entre os grupos comparados foram utilizados os testes t de Student e Análise de Variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey para variáveis contínuas e teste qui quadrado para variáveis categóricas. Modelos de regressão logística multivariada estratificados por sexo foram utilizados para estimar os parâmetros de associação entre consumo de refrigerantes, sucos de fruta natural sem adição de sacarose, frutose dietética e hiperuricemia, após ajuste para variáveis potencialmente confundidoras (*odds ratio* e intervalos de confiança de 95%). O modelo 1 incluiu as variáveis sociodemográficas idade, sexo, escolaridade e renda per capita. O modelo 2 incluiu as variáveis do modelo 1, além de tabagismo, atividade física, uso de álcool, CC e TFG. O modelo 3 incluiu as variáveis dos modelos 1 e 2 acrescidas da ingestão calórica, consumo diário de frutas e verduras/legumes, consumo de carnes, peixes e frutos do mar, leite e derivados, Vitamina C, consumo de café e uso de suplemento vitamínico. Para as mulheres o modelo 3 foi adicionalmente ajustado por menopausa e uso de terapia hormonal atual.

Modelos de regressão linear múltipla ajustados para as mesmas covariáveis (modelos 1, 2 e 3) também foram realizados para verificar associações entre a ingestão de refrigerantes, suco de fruta natural sem adição de sacarose e frutose e o nível sérico de ácido úrico. Em ambos os modelos foi realizado teste de tendência linear (*likelihood ratio test*). Para isolar o efeito da adição de sacarose em refrigerantes, provável responsável por efeitos metabólicos, as análises foram repetidas utilizando o suco de fruta natural sem adição de sacarose como a principal variável de exposição. A frutose total da dieta também foi analisada.

Os dados foram processados e analisados utilizando-se o programa estatístico *Stata*, versão 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$. O ELSA-Brasil foi aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa de cada instituição participante. Todos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O Protocolo de pesquisa do Projeto ELSA-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada instituição que integram o consórcio (ANEXO C), sob os números de registro 669/06 (USP), 343/06 (FIOCRUZ), 041/06 (UFES), 186/06 (UFMG), 194/06 (UFRGS) e 027/06 (UFBA). Todos os participantes assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

3.7 RECURSOS FINANCEIROS

O presente trabalho utilizou dados da linha de base do ELSA-Brasil, o qual foi financiado pelo Ministério da Saúde (Departamento de Ciência e Tecnologia) e pelo Ministério da Ciência e Tecnologia (Financiadora de Estudos e Projetos e do CNPq Nacional DECIT/MS/FINEP/CNPq).

4 RESULTADOS

Nesta análise foram incluídos 7.173 participantes (46,4% homens e 53,6% mulheres) da linha de base do ELSA-Brasil, cujas características gerais estão descritas na tabela 1. A média de idade foi de $50 \pm 8,4$ anos e a maioria possuía ensino superior/pós-graduação. O nível médio de ácido úrico sérico foi de $6,3 \pm 1,3$ mg/dL nos homens e de $4,5 \pm 1,0$ mg/dL nas mulheres ($p < 0,001$). A prevalência de hiperuricemia foi de 17,3% ($n=1242$), atingindo 27,3% dos homens e 8,7% das mulheres ($p < 0,001$). Grande parte das características avaliadas foi diferente em homens e mulheres, incluindo idade, renda, escolaridade, tabagismo, uso de álcool, prática de atividade física, CC e uso de suplemento vitamínico/mineral. A ingestão de refrigerantes foi maior nos homens do que nas mulheres ($p < 0,001$), enquanto a ingestão de sucos de fruta natural sem adição de sacarose foi maior nas mulheres ($p=0,05$). Outras variáveis de consumo alimentar, incluindo consumo diário de frutas e legumes/verduras, carnes, peixe e frutos do mar, leite e derivados, frutose dietética total e caloria total diária, também foram significativamente diferentes entre os sexos.

A distribuição do consumo em categorias e quartis, bem como a contribuição calórica diária de refrigerante, suco natural sem adição de sacarose e frutose total da dieta segundo sexo está apresentada na tabela 2. Foi encontrada diferença estatística entre o consumo das porções de refrigerante, suco natural sem adição de sacarose e primeiro, segundo e quarto quartis de consumo de frutose dietética segundo o sexo. O consumo de mais de uma porção destas bebidas foi maior em homens do que em mulheres. A contribuição calórica diária da frutose na dieta é de 5,2% em homens e 6,2% em mulheres ($p < 0,001$). Menor percentual foi observado para o consumo de refrigerante e suco de fruta natural sem sacarose.

Tabela 1 - Caracterização dos participantes segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n= 3.325)	Mulheres (n=3.848)	p valor*
Idade (em anos)			0,045
35 a 44	996 (30)	1064 (27,7)	
45 a 54	1418 (42,6)	1640 (46,2)	
55 a 64	707 (21,3)	912 (23,7)	
65 a 74	204 (6,1)	232 (6,0)	
Raça/cor			0,441
Não Branco	1690 (50,8)	1948 (50,6)	
Branco	1635 (49,2)	1900 (49,4)	
Escolaridade			<0,001
Ensino fundamental	552 (16,6)	309(8,0)	
Ensino médio	1198 (36,0)	1447 (37,6)	
Ensino superior	1575 (47,4)	2092 (54,4)	
Tabagismo			<0,001
Nunca fumou	1782 (53,6)	2442 (63,5)	
Ex- fumante	1009 (30,3)	887 (23,1)	
Fumante	534 (16,1)	519 (13,5)	
Uso de álcool			<0,001
Nunca	145 (4,4)	551 (14,3)	
Ex-consumidor	648 (19,5)	729 (18,9)	
Atual	2532 (76,2)	2568(66,7)	
Prática de atividade física			<0,001
Fraca	2476 (74,5)	3095 (80,4)	
Moderada	481 (14,5)	454 (11,8)	
Forte	368 (11,1)	299 (7,8)	
Circunferência da cintura			<0,001
Adequada	1949 (58,6)	1447 (37,6)	
Inadequada	1376 (41,4)	2401 (62,4)	
Hiperuricemia			<0,001
Sim	907 (27,3)	335 (8,7)	
Não	2418(72,7)	3513 (91,3)	
TFG (mL/min/1.73m²)			0,060
<60	97 9 (2,92)	86 (2,23)	
≥60	3228 (97,08)	3762 (97,77)	
Consumo diário de frutas			<0,001
Sim	1477 (43,5)	2371 (61,6)	
Não	1878 (56,5)	1477 (38,4)	

Tabela 1 - Caracterização dos participantes segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	Homens (n= 3.325)	Mulheres (n=3.848)	p valor*
Consumo diário de legumes/verduras			<0,001
Sim	1437 (43,2)	2116 (55)	
Não	1888 (56,8)	1732 (45)	
Uso de suplemento vitamínico/mineral			<0,001
Sim	285 (8,6)	550 (14,3)	
Não	3040 (91,4)	3298 (85,7)	
Idade (anos)	49±8,5	50±8,3	0,035
Renda per capita (em reais)	1500±1244	1714±1439	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)	6,3±1,3	4,5±1,0	<0,001
TFG (mL/min/1.73m²)	86±14	89±15	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	92±10	84±11	<0,001
Consumo alimentar			
Carnes (g/dia)	205±132	157±115	<0,001
Peixe e frutos do mar (g/dia)	57±66	50±60	<0,001
Leite e derivados (g/dia)	293±278	340±279	<0,001
Café (mL/dia)	146±127	145±125	0,847
Refrigerante (mL/dia)	117±212	58±145	<0,001
Suco de fruta sem açúcar (mL/dia)	44±114	50±119	0,050
Frutose total (g/dia)	35±20	32±18	<0,001
Vitamina C (mg/dia)	351±250	349±239	0,707
Consumo calórico (Kcal/dia)	2647±814	2123±710	<0,001

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

Os dados foram expressos em média±DP para variáveis contínuas e n(%) para variáveis categóricas
*Calculado pelo teste t Student para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas

Tabela 2 - Distribuição do consumo e contribuição calórica diária de refrigerante, suco natural sem adição de sacarose e frutose total da dieta segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.

Variáveis	Homens (n= 3.325)	Mulheres (n= 3.848)	valor de p*	Total (n=7173)
Refrigerante (porções/dia)			<0,001	
0	933 (28,1)	1660 (43,1)		2593 (36,1)
>0 a <0,1	666 (20)	1083(28,1)		1749 (24,4)
≥0,1 a ≤0,9	1382 (41,6)	947 (24,6)		2329 (32,5)
≥1	344 (10,3)	158 (4,1)		502 (7)
Calorias diárias (kcal/dia)	45±82	22±56	<0,001	33,5±69
Contribuição calórica diária (%)	2±3	1±2	<0,001	1,5±2,5
Suco natural sem sacarose (porções/dia)			<0,001	
0	2506 (75,4)	2747 (71,4)		5253 (73,2)
>0 a <0,1	187 (5,6)	287 (7,5)		474 (6,6)
≥0,1 a ≤0,9	498 (15)	666 (17,3)		1164 (16,2)
≥1	134 (4)	148 (3,8)		282 (3,9)
Calorias diárias (kcal/dia)	21±54	23±58	0,008	22±56
Contribuição calórica diária (%)	1±2	1,2±3	<0,001	1,1±2,5
Frutose total (g/dia)				
Quartil 1	14±4	15±4	0,050	14,5±4
Quartil 2	24,7±2,7	25,8±2,8	0,049	25,2±2,7
Quartil 3	35,6±3,8	35,3±3,7	0,081	35,4±3,7
Quartil 4	60,3±17,1	58,8±16,5	0,050	59,5±16,8
Calorias diárias (kcal/dia)	140±80	130±73	<0,001	135±76,5
Contribuição calórica diária (%)	5,2±3	6,2±3	<0,001	5,8±3

Porção = 250 mL/dia

Os dados foram expressos em média±DP para variáveis contínuas e n(%) para variáveis categóricas

*Calculado pelo teste t *Student* para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas

A tabela 3 mostra as características demográficas e clínicas de homens e mulheres de acordo com as categorias de consumo de refrigerante. Observa-se que o consumo de refrigerante diminui com o avançar da idade em ambos os sexos ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Homens da raça/cor não branco, mulheres brancas e homens e mulheres com baixo nível de ensino relataram maior consumo de refrigerante. Homens que relataram ser ex-consumidores de álcool apresentam maior consumo de refrigerante ($p < 0,001$), porém em mulheres o uso de álcool não se associa ao consumo de refrigerante. Indivíduos de ambos os sexos que possuem nível baixo de atividade física ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente), bem como os com CC inadequada ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e são hiperuricêmicos ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) apresentam maior consumo de refrigerante. Tanto os homens como as mulheres que relataram consumo diário de frutas ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e legumes/verduras ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) apresentaram menor consumo de refrigerante. Além disso, o consumo de refrigerante se associou à idade, renda per capita, CC, ácido úrico sérico, frutose total diária, consumo de carnes e consumo calórico diário em ambos os sexos.

A caracterização sociodemográfica, de hábitos de vida e saúde de homens e mulheres segundo as categorias de consumo de suco de fruta natural sem adição de sacarose pode ser verificada na tabela 4. Constatou-se que mulheres com idade mais avançada relataram maior consumo de suco natural sem sacarose ($p < 0,001$). Homens e mulheres da raça/cor branca, que possuem ensino superior, que fazem uso atual de álcool, que consomem diariamente frutas e verduras/legumes, que relataram nunca terem fumado, com nível forte de atividade física e maior renda consomem quantidades mais elevadas de suco natural sem sacarose. O alto consumo de frutose total diária se associou ao alto consumo de suco natural em ambos os sexos ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Já a hiperuricemia e ácido úrico sérico não se associaram ao consumo desta bebida.

A tabela 5 aborda a caracterização demográfica e clínica de homens e mulheres de acordo com os quartis de consumo de frutose total diária. Homens e mulheres com idade mais avançada, da raça/cor não branca, com ensino fundamental, que nunca

fizeram uso de álcool, que praticam atividade física forte, com CC inadequada, com hiperuricemia e que relataram consumo diário de frutas e legumes/verduras apresentaram alto consumo de frutose. O ácido úrico sérico associou-se ao consumo de frutose apenas em mulheres, em que a média mais alta de ácido úrico foi verificada no quarto quartil de consumo de frutose diária ($p=0,031$). Também foi observado que o consumo de frutose total diária se associou à idade, renda per capita, CC, consumo de carnes, peixe e frutos do mar, leite e derivados, refrigerante, suco de fruta natural sem sacarose e consumo calórico diário em ambos os sexos.

A tabela 6 mostra as características demográficas e clínicas de homens e mulheres com níveis normais ou elevados de ácido úrico. Observa-se que a frequência de hiperuricemia foi relativamente estável por década de idade em homens, mas foi nitidamente crescente em mulheres. O consumo de álcool em homens elevou a frequência de hiperuricemia, enquanto que esse hábito praticamente não influenciou em mulheres. Observou-se que o consumo de frutas e legumes/verduras foi, em grande parte, independente da presença ou não de hiperuricemia, mas tanto homens como mulheres com hiperuricemia consumiram quantidades menores de produtos lácteos ($p < 0,001$ e $p=0,004$, respectivamente). Foi também observado consumo mais elevado de carnes, café e refrigerantes em homens hiperuricêmicos ($p=0,005$, $p=0,005$ e $p < 0,001$, respectivamente), enquanto que mulheres com hiperuricemia apresentaram maior consumo de peixe e frutos do mar e frutose total diária ($p=0,004$ e $p=0,004$, respectivamente).

Tabela 3 – Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de refrigerantes de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	0 (n=933)	>0 a <0,1 (n=666)	≥0,1 a ≤0,9 (n=1382)	≥1 (n=344)		0 (n=1660)	>0 a <0,1 (n=1083)	≥0,1 a ≤0,9 (n=947)	≥1 (n=158)	
Idade (em anos)					<0,001					<0,001
35 a 44	213 (21,4)	187 (18,8)	477 (47,9)	119 (11,9)		372 (35)	304 (28,6)	330 (31)	58 (5,5)	
45 a 54	389 (27,4)	298 (21)	590 (41,6)	141 (10)		631 (38,5)	510 (31,1)	432 (26,3)	67 (4,1)	
55 a 64	241 (34,1)	145 (20,5)	251 (35,5)	70 (9,9)		508 (55,7)	219 (24)	156 (17,1)	29 (3,2)	
65 a 74	90 (44,1)	36 (17,6)	64 (31,4)	14 (6,9)		149 (64,2)	50 (21,6)	29 (12,5)	4 (1,7)	
Raça/cor					<0,001					<0,001
Não Branco	382 (23,4)	334 (20,4)	743 (45,4)	176 (10,8)		921 (47,3)	516 (26,5)	437 (22,4)	74 (3,8)	
Branco	551 (32,6)	332 (19,6)	639 (37,8)	168 (10)		739 (38,9)	567 (29,8)	510 (26,8)	84 (4,4)	
Escolaridade					<0,001					<0,001
Ensino fundamental	127 (23)	98 (17,8)	251 (45,5)	76 (13,8)		128 (41,4)	90 (29,1)	73 (23,6)	18 (5,8)	
Ensino médio	257 (21,5)	246 (20,5)	550 (45,9)	145 (12,1)		464 (32,1)	481 (33,2)	427 (29,5)	75 (5,2)	
Ensino superior	549 (34,9)	322 (20,4)	581 (36,9)	123 (7,8)		1068 (51,1)	512 (24,5)	447 (21,4)	65 (3,1)	
Tabagismo					0,050					<0,001
Nunca fumou	504 (28,3)	369 (20,7)	747 (41,9)	162 (9,1)		1040 (42,6)	711 (29,1)	610 (25)	81 (3,3)	
Ex- fumante	296 (29,3)	199 (19,7)	403 (39,9)	111 (11,1)		421 (47,5)	239 (26,9)	199 (22,4)	28 (3,2)	
Fumante	133 (24,9)	98 (18,4)	232 (43,4)	71 (13,3)		199 (38,3)	133 (25,6)	138 (26,6)	49 (9,4)	
Uso de álcool					<0,001					0,157
Nunca	35 (24,1)	32 (22,1)	59 (40,7)	19 (13,1)		224 (40,7)	154 (27,9)	150 (27,2)	23 (4,2)	
Ex-consumidor	170 (26,2)	102 (15,7)	282 (43,5)	94 (14,5)		292 (40,1)	217 (29,8)	182 (25)	38 (5,2)	
Atual	728 (28,8)	532 (21)	1041 (41,1)	231 (9,1)		1144 (44,5)	712 (27,7)	615 (23,9)	97 (3,8)	
Prática de atividade física					<0,001					<0,001
Fraca	602 (24,3)	490 (19,8)	1094 (44,2)	290 (11,7)		1183 (38,2)	936 (30,2)	828 (26,8)	148 (4,8)	
Moderada	180 (37,4)	98 (20,4)	178 (37)	25 (5,2)		271 (59,7)	100 (22)	74 (16,3)	9 (2)	
Forte	151 (41)	78 (21,2)	110 (29,9)	29 (7,9)		206 (68,9)	47 (15,7)	45 (15,1)	1 (0,3)	

Tabela 3 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de refrigerantes de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	0 (n=933)	>0 a <0,1 (n=666)	≥0,1 a ≤0,9 (n=1382)	≥1 (n=344)		<0 (n=1660)	>0 a <0,1 (n=1083)	≥0,1 a ≤0,9 (n=947)	≥1 (n=158)	
Circunferência da cintura					<0,001					<0,001
Adequada	594 (30,5)	414 (21,2)	771 (39,6)	170 (8,7)		715 (49,4)	400 (27,6)	300 (20,7)	32 (2,2)	
Inadequada	339 (24,6)	252 (18,3)	611 (44,4)	174 (12,6)		945 (39,4)	683 (28,4)	647 (26,9)	126 (5,2)	
Hiperuricemia					<0,001					0,039
Sim	198 (21,8)	172 (19)	422 (46,5)	115 (12,7)		131 (39,1)	86 (25,7)	104 (31)	14 (4,2)	
Não	735 (30,4)	494 (20,4)	960 (39,7)	229 (9,5)		1529 (43,5)	997 (28,4)	843 (24)	144 (4,1)	
TFG (mL/min/1.73m²)					0,781					0,022
<60	26 (26,8)	22 (22,7)	37 (38,1)	12 (12,4)		44 (51,2)	30 (34,9)	11 (12,8)	1 (1,2)	
>60	907 (28,1)	644 (20)	1345 (41,7)	332 (10,3)		1616 (43)	1053 (28)	936 (24,9)	157 (4,2)	
Consumo diário de frutas					<0,001					<0,001
Sim	531 (36,7)	301 (20,8)	522 (36,1)	93 (6,4)		1219 (51,4)	612 (25,8)	470 (19,8)	70 (3)	
Não	402 (21,4)	365 (19,4)	860 (45,8)	251 (13,4)		441 (29,9)	471 (31,9)	477 (32,3)	88 (6)	
Consumo diário de legumes/verduras					<0,001					<0,001
Sim	492 (34,2)	299 (20,8)	536 (37,3)	110 (7,7)		1070 (50,6)	548 (25,9)	438 (20,7)	60 (2,8)	
Não	441 (23,4)	367 (19,4)	846 (44,8)	234 (12,4)		590 (34,1)	535 (30,9)	509 (29,4)	98 (5,7)	
Uso de suplemento vitamínico/mineral					<0,001					<0,001
Sim	132 (46,3)	49 (17,2)	78 (27,4)	26 (9,1)		327 (59,5)	125 (22,7)	88 (16)	10 (1,8)	
Não	801 (26,3)	617 (20,3)	1304 (42,9)	318 (10,5)		1333 (40,4)	958 (29)	859 (26)	148 (4,5)	
Idade (anos)	52±9 ^a	50±8 ^b	49±8 ^c	49±8 ^{b,c,d}	<0,001	52±9 ^a	49±8 ^{b,d}	48±8 ^{c,d}	47±7 ^{b,c,d}	<0,001
Renda per capita (em reais)	1824±1426 ^a	1404±1115 ^{b,c,d}	1353±1128 ^{c,d}	1396±1242 ^{b,c,d}	<0,001	2090±1657 ^a	1442±1207 ^{b,c,d}	1410±1117 ^{b,c,d}	1448±1239 ^{b,c,d}	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)	6,1±1,3 ^a	6,2±1,3 ^b	6,4±1,3 ^{c,d}	6,5±1,4 ^{c,d}	<0,001	4,4±1 ^a	4,5±1 ^{a,c}	4,6±1 ^{b,c,d}	4,7±1 ^{a,d}	0,005
TFG (mL/min/1.73m²)	86±14	86±13	87±14	87±15	0,081	87±14 ^a	89±15 ^{a,d}	90±15 ^{b,d}	92±14 ^c	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	91±10 ^a	92±10 ^a	93±10 ^b	95±11 ^c	<0,001	83±10 ^a	85±11 ^{b,c}	86±11 ^c	91±12 ^d	<0,001

Tabela 3 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de refrigerantes de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	0 (n=933)	>0 a <0,1 (n=666)	≥0,1 a ≤0,9 (n=1382)	≥1 (n=344)		<0 (n=1660)	>0 a <0,1 (n=1083)	≥0,1 a ≤0,9 (n=947)	≥1 (n=158)	
Consumo alimentar										
Carnes (g/dia)	185±134 ^a	191±120 ^a	215±128 ^b	245±152 ^c	<0,001	150±110 ^a	172±117 ^{b,c}	184±112 ^c	223±145 ^d	<0,001
Peixe e frutos do mar (g/dia)	61±70	58±68	54±61	56±71	0,064	53±61	48±58	48±59	44±54	0,071
Leite e derivados (g/dia)	301±279	289±259	290±283	290±292	0,774	346±278	335±271	336±279	337±333	0,750
Café (mL/dia)	138±125	148±123	151±128	143±135	0,084	141±122	149±124	150±131	136±137	0,192
Frutose total (g/dia)	32±19 ^a	30±17 ^b	33±17 ^a	59±23 ^c	<0,001	32±18 ^a	29±16 ^b	34±16 ^a	62±25 ^c	<0,001
Vitamina C (mg/dia)	365±263	357±254	340±242	347±227	0,113	346±237	344±231	353±241	340±281	0,333
Consumo calórico (Kcal/dia)	2447±782 ^a	2513±789 ^a	2738±794 ^b	3087±801 ^c	<0,001	1985±671 ^a	2103±672 ^b	2297±725 ^c	2668±785 ^d	<0,001

Porção = 250 mL/dia

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

Os dados foram expressos em média±DP para variáveis contínuas e n(%) para variáveis categóricas

*Calculado pelo teste qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de variância (ANOVA) para as variáveis contínuas

Letras diferentes diferem entre si; Letras iguais não diferem entre si pelo Teste de Tukey

Tabela 4 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de suco natural sem adição de sacarose de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	0 (n=2506)	>0 a <0,1 (n=187)	≥0,1 a ≤0,9 (n=498)	≥1 (n=134)		0 (n=2747)	>0 a <0,1 (n=287)	≥0,1 a ≤0,9 (n=666)	≥1 (n=148)	
Idade (em anos)					0,327					0,025
35 a 44	745 (74,8)	61 (6,1)	147 (14,8)	43 (4,3)		790 (74,2)	71 (6,7)	165 (15,5)	38 (3,6)	
45 a 54	1100 (77,6)	71 (5)	197 (13,9)	50 (3,5)		1186 (72,3)	123 (7,5)	267 (16,3)	64 (3,9)	
55 a 64	520 (73,6)	41 (5,8)	115 (16,3)	31 (4,4)		606 (66,4)	79 (8,7)	192 (21,1)	35 (3,8)	
65 a 74	141 (69,1)	14 (6,9)	39 (19,1)	10 (4,9)		165 (71,1)	14 (6)	42 (18,1)	11 (4,7)	
Raça/cor					<0,001					<0,001
Não Branco	1375 (84,1)	62 (3,8)	156 (9,5)	42 (2,6)		1486 (78,2)	96 (5,1)	245 (12,9)	73 (3,8)	
Branco	1131 (66,9)	125 (7,4)	342 (20,2)	92 (5,4)		1261 (64,7)	191 (9,8)	421 (21,6)	75 (3,9)	
Escolaridade					<0,001					<0,001
Ensino fundamental	502 (90,9)	10 (1,8)	34 (6,2)	6 (1,1)		265 (85,8)	9 (2,9)	23 (7,4)	12 (3,9)	
Ensino médio	1038 (86,6)	35 (2,9)	99 (8,3)	26 (2,2)		1176 (81,3)	76 (5,3)	151 (10,4)	44 (3)	
Ensino superior	966 (61,3)	142 (9)	365 (23,2)	102 (6,5)		1306 (62,4)	202 (9,7)	492 (23,5)	92 (4,4)	
Tabagismo					0,002					0,164
Nunca fumou	1301 (73)	110 (6,2)	283 (15,9)	88 (4,9)		1725 (70,6)	179 (7,3)	433 (17,7)	105 (4,3)	
Ex- fumante	781 (77,4)	50 (5)	139 (13,8)	39 (3,9)		628 (70,8)	72 (8,1)	158 (17,8)	29 (3,3)	
Fumante	424 (79,4)	27 (5,1)	76 (14,2)	7 (1,3)		394 (75,9)	36 (6,9)	75 (14,5)	14 (2,7)	
Uso de álcool					<0,001					<0,001
Nunca	115 (79,3)	5 (3,4)	19 (13,1)	6 (4,1)		435 (78,9)	28 (5,1)	69 (12,5)	19 (3,4)	
Ex-consumidor	548 (84,6)	29 (4,5)	55 (8,5)	16 (2,5)		561 (77)	45 (6,2)	96 (13,2)	27 (3,7)	
Atual	1843 (72,8)	153 (6)	424 (16,7)	112 (4,4)		1751 (68,2)	214 (8,3)	501 (19,5)	102 (4)	
Prática de atividade física					<0,001					<0,001
Fraca	1926 (77,8)	147 (5,9)	323 (13)	80 (3,2)		2275 (73,5)	214 (6,9)	493 (15,9)	113 (3,7)	
Moderada	344 (71,5)	20 (4,2)	90 (18,7)	27 (5,6)		303 (66,7)	34 (7,5)	102 (22,5)	15 (3,3)	
Forte	236 (64,1)	20 (5,4)	85 (23,1)	27 (7,3)		169 (56,5)	39 (13)	71 (23,7)	20 (6,7)	

Tabela 4 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de suco natural sem adição de sacarose de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	0 (n=2506)	>0 a <0,1 (n=187)	≥0,1 a ≤0,9 (n=498)	≥1 (n=134)		0 (n=2747)	>0 a <0,1 (n=287)	≥0,1 a ≤0,9 (n=666)	≥1 (n=148)	
Circunferência da cintura					0,755					<0,001
Adequada	1456 (74,7)	114 (5,8)	298 (15,3)	81 (4,2)		981 (67,8)	137 (9,5)	278 (19,2)	51 (3,5)	
Inadequada	1050 (76,3)	73 (5,3)	200 (14,5)	53 (3,9)		1766 (73,6)	150 (6,2)	388 (16,2)	97 (4)	
Hiperuricemia					0,741					0,301
Sim	684 (75,4)	45 (5)	141 (15,5)	37 (4,1)		253 (75,5)	19 (5,7)	50 (14,9)	13 (3,9)	
Não	1822 (75,4)	142 (5,9)	357 (14,8)	97 (4)		2494 (71)	268 (7,6)	616 (17,5)	135 (3,8)	
TFG (mL/min/1.73m²)					0,246					0,658
<60	69 (71,1)	8 (8,2)	13 (13,4)	7 (7,2)		59(68,6)	5 (5,8)	19 (22,1)	3 (3,5)	
>60	2437 (75,5)	179 (5,5)	485 (15)	127 (3,9)		2688 (71,5)	282 (7,5)	647 (17,2)	145 (3,9)	
Consumo diário de frutas					<0,001					<0,001
Sim	983 (67,9)	96 (6,6)	272 (18,8)	96 (6,6)		1597 (67,4)	194 (8,2)	476 (20,1)	104 (4,4)	
Não	1523 (81,1)	91 (4,8)	226 (12)	38 (2)		1150 (77,9)	93 (6,3)	190 (12,9)	44 (3)	
Consumo diário de legumes/verduras					<0,001					<0,001
Sim	986 (68,6)	96 (6,7)	268 (18,6)	87 (6,1)		1404 (66,4)	181 (8,6)	431 (20,4)	100 (4,7)	
Não	1520 (80,5)	91 (4,8)	230 (12,2)	47 (2,5)		1343 (77,5)	106 (6,1)	235 (13,6)	48 (2,8)	
Uso de suplemento vitamínico/mineral					<0,001					<0,001
Sim	179 (62,8)	23 (8,1)	62 (21,8)	21 (7,4)		341 (62)	48 (8,7)	125 (22,7)	36 (6,5)	
Não	2327 (76,5)	164 (5,4)	436 (14,3)	113 (3,7)		2406 (73)	239 (7,2)	541 (16,4)	112 (3,4)	
Idade (anos)	50±8	50±9	50±9	50±9	0,694	50±8 ^a	51±8 ^{a,b,d}	51±9 ^{b,c,d}	51±8 ^{a,c,d}	0,002
Renda per capita (em reais)	1302±1128 ^a	2104±1438 ^b	2089±1371 ^{b,c,d}	2170±1342 ^{b,d}	<0,001	1485±1238 ^a	2421±1893 ^{b,c,d}	2259±1648 ^{b,c,d}	2144±1675 ^{b,c,d}	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)	6,3±1,3	6,2±1,2	6,2±1,3	6,3±1,4	0,940	4,6±1	4,5±1	4,5±1	4,5±1	0,081
TFG (mL/min/1.73m²)	86±14	87±14	87±14	87±15	0,453	88±15 ^a	92±15 ^b	89±14 ^c	88±16 ^a	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	92±10	91±10	92±10	92±9	0,783	85±11 ^a	82±10 ^{b,c,d}	83±11 ^{b,c,d}	84±11 ^{a,b,c,d}	<0,001

Tabela 4 - Caracterização dos participantes segundo as categorias de consumo de suco natural sem adição de sacarose de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	<0 (n=2506)	>0 a <0,1 (n=187)	≥0,1 a ≤0,9 (n=498)	≥1 (n=134)		<0 (n=2747)	>0 a <0,1 (n=287)	≥0,1 a ≤0,9 (n=666)	≥1 (n=148)	
Consumo alimentar										
Carnes (g/dia)	212±133 ^a	176±113 ^{b,c,d}	191±133 ^{b,c,d}	167±124 ^{b,c,d}	<0,001	176±118 ^a	141±93 ^{b,c,d}	146±109 ^{b,c,d}	151±122 ^{b,c,d}	<0,001
Peixe e frutos do mar (g/dia)	57±68	52±53	59±61	66±60	0,232	48±59 ^a	48±60 ^{a,b}	56±59 ^{b,c}	63±78 ^c	0,001
Leite e derivados (g/dia)	293±285	295±254	279±246	335±286	0,237	335±275 ^a	331±168 ^{a,b}	369±294 ^{b,c}	328±284 ^{a,c}	0,033
Café (mL/dia)	150±131	134±114	136±112	129±125	0,280	149±128 ^a	141±118 ^{a,b,c}	138±116 ^{a,b,c}	119±121 ^{b,c}	0,007
Frutose total (g/dia)	34±20 ^a	27±15 ^b	35±20 ^a	49±19 ^c	<0,001	31±19 ^a	27±14 ^b	34±17 ^a	47±20 ^c	<0,001
Vitamina C (mg/dia)	355±253	339±214	331±225	370±297	0,176	350±239	344±238	349±240	339±231	0,944
Consumo calórico (Kcal/dia)	2700±817 ^a	2252±736 ^b	2493±767 ^c	2781±795 ^a	<0,001	2168±732 ^a	1841±586 ^b	2020±615 ^c	2301±731 ^a	<0,001

Porção = 250 mL/dia

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

Os dados foram expressos em média±DP para variáveis contínuas e n(%) para variáveis categóricas

*Calculado pelo teste qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de variância (ANOVA) para as variáveis contínuas

Letras diferentes diferem entre si; Letras iguais não diferem entre si pelo Teste de Tukey

Tabela 5 - Caracterização dos participantes segundo os quartis de consumo de frutose total da dieta de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	Quartil 1 (n=805)	Quartil 2 (n=774)	Quartil 3 (n=835)	Quartil 4 (n=911)		Quartil 1 (n=988)	Quartil 2 (n=1019)	Quartil 3 (n=959)	Quartil 4 (n=882)	
Idade (em anos)					0,015					<0,001
35 a 44	226 (22,7)	245 (24,6)	266 (26,7)	259 (26)		321 (30,2)	271 (25,5)	265 (24,9)	207 (19,5)	
45 a 54	372 (26,2)	329 (23,2)	359 (25,3)	358 (25,3)		419 (25,5)	431 (26,3)	417 (25,4)	373 (22,7)	
55 a 64	162 (22,9)	159 (22,5)	164 (23,2)	222 (31,4)		199 (21,8)	257 (28,2)	221 (24,2)	235 (25,8)	
65 a 74	45 (22,1)	41 (20,1)	46 (22,5)	72 (35,3)		49 (21,1)	60 (25,9)	56 (24,1)	67 (28,9)	
Raça/cor					<0,001					<0,001
Não Branco	385 (23,5)	346 (21,2)	399 (24,4)	505 (30,9)		449 (23,6)	449 (23,6)	474 (24,9)	528 (27,8)	
Branco	420 (24,9)	428 (25,3)	436 (25,8)	406 (24)		539 (27,7)	570 (29,3)	485 (24,9)	354 (18,2)	
Escolaridade					<0,001					<0,001
Ensino fundamental	133 (24,1)	113 (20,5)	112 (20,3)	194 (35,1)		83 (26,9)	59 (19,1)	69 (22,3)	98 (31,7)	
Ensino médio	281 (23,5)	250 (20,9)	300 (25)	367 (30,6)		357 (24,7)	332 (22,9)	371 (25,6)	387 (26,7)	
Ensino superior	391 (24,8)	411 (26,1)	423 (26,9)	350 (22,2)		548 (26,2)	628 (30)	519 (24,8)	397 (19)	
Tabagismo					<0,001					0,002
Nunca fumou	404 (22,7)	410 (23)	477 (26,8)	491 (27,6)		590 (24,2)	648 (26,5)	625 (25,6)	579 (23,7)	
Ex- fumante	234 (23,2)	231 (22,9)	251 (24,9)	293 (29)		226 (25,5)	236 (26,6)	227 (25,6)	198 (22,3)	
Fumante	167 (31,3)	133 (24,9)	107 (20)	127 (23,8)		172 (33,1)	135 (26)	107 (20,6)	105 (20,2)	
Uso de álcool					<0,001					<0,001
Nunca	28 (19,3)	22 (15,2)	33 (22,8)	62 (42,8)		113 (20,5)	142 (25,8)	139 (25,2)	157 (28,5)	
Ex-consumidor	136 (21)	121 (18,7)	162 (25)	229 (35,3)		168 (23)	185 (25,4)	189 (25,9)	187 (25,7)	
Atual	641 (25,3)	631 (24,9)	640 (25,3)	620 (24,5)		707 (27,5)	692 (26,9)	631 (24,6)	538 (21)	
Prática de atividade física					<0,001					0,001
Fraca	642 (25,9)	593 (23,9)	595 (24)	646 (26,1)		840 (27,1)	813 (26,3)	760 (24,6)	682 (22)	
Moderada	99 (20,6)	112 (23,3)	142 (19,5)	128 (26,6)		83 (18,3)	130 (28,6)	125 (27,5)	116 (25,6)	
Forte	64 (17,4)	69 (18,8)	98 (26,6)	137 (37,2)		65 (21,7)	76 (25,4)	74 (24,7)	84 (28,1)	
Circunferência da cintura					0,037					0,001
Adequada	478 (24,5)	460 (23,6)	512 (26,3)	499 (25,6)		432 (29,9)	391 (27)	359 (24,8)	265 (18,3)	
Inadequada	327 (23,8)	314 (22,8)	323 (23,5)	412 (29,9)		556 (23,2)	628 (26,2)	600 (25)	617 (25,7)	

Tabela 5 - Caracterização dos participantes segundo os quartis de consumo de frutose total da dieta de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	Quartil 1 (n=805)	Quartil 2 (n=774)	Quartil 3 (n=835)	Quartil 4 (n=911)		Quartil 1 (n=988)	Quartil 2 (n=1019)	Quartil 3 (n=959)	Quartil 4 (n=882)	
Hiperuricemia					0,008					0,013
Sim	236 (26)	196 (21,6)	200 (22,10)	275 (30,3)		65 (19,4)	85 (25,4)	91 (27,2)	94 (28,1)	
Não	569 (23,5)	578 (23,9)	635 (26,3)	636 (26,3)		923 (26,3)	934 (26,6)	868 (24,7)	788 (22,4)	
TFG (mL/min/1.73m²)					0,226					0,852
<60	16 (16,5)	27 (27,8)	29 (29,9)	25 (25,8)		19 (22,1)	24 (27,9)	21 (24,4)	22 (25,6)	
>60	789 (24,4)	747 (23,1)	806 (25)	886 (27,4)		969 (25,8)	995 (26,4)	938 (24,9)	860 (22,9)	
Consumo diário de frutas					<0,001					<0,001
Sim	192 (13,3)	305 (21,1)	437 (3,2)	513 (35,5)		397 (16,7)	642 (27,1)	676 (28,5)	656 (27,7)	
Não	613 (32,6)	469 (25)	398 (21,2)	398 (21,2)		591 (40)	377 (25,5)	283 (19,2)	226 (15,3)	
Consumo diário de legumes/verduras					<0,001					<0,001
Sim	262 (18,2)	335 (23,3)	397 (27,6)	443 (30,8)		432 (20,4)	586 (27,7)	575 (27,2)	523 (24,7)	
Não	543 (28,8)	439 (23,3)	438 (23,2)	468 (24,8)		556 (32,1)	433 (25)	384 (22,2)	359 (20,7)	
Uso de suplemento vitamínico/mineral					0,729					0,337
Sim	64 (22,5)	66 (23,2)	79 (27,7)	76 (26,6)		128 (23,3)	145 (26,4)	151 (27,5)	126 (22,9)	
Não	741 (24,4)	708 (23,2)	756 (24,9)	835 (27,5)		860 (26,1)	874 (26,5)	808 (24,5)	756 (22,9)	
Idade (anos)	49±8 ^a	49±8 ^{a,b}	49±9 ^{a,b}	51±9 ^b	0,002	49±8 ^a	50±8 ^{b,c}	50±8 ^c	51±9 ^d	<0,001
Renda per capita (em reais)	1516±1298 ^a	1557±1264 ^{a,c}	1565±1289 ^{a,d}	1376±1124 ^b	0,005	1760±1448 ^a	1817±1520 ^a	1714±1419 ^a	1546±1340 ^b	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)	6,2±1,2	6,2±1,2	6,2±1,2	6,4±1,3	0,264	4,5±1 ^a	4,5±1 ^a	4,6±1 ^a	4,6±1 ^b	0,031
TFG (mL/min/1.73m²)	86±13	87±14	87±15	86±14	0,461	90±15	90±15	89±15	88±15	0,071
Circunferência da cintura (cm)	92±10 ^a	92±10 ^a	92±10 ^a	93±11 ^b	0,006	83±10 ^a	84±11 ^{a,b}	84±11 ^b	87±11 ^c	<0,001
Consumo alimentar										
Carnes (g/dia)	171±112 ^a	201±130 ^{b,c}	213±133 ^c	231±143 ^d	<0,001	144±94 ^a	161±113 ^{b,c}	168±107 ^c	201±139 ^d	<0,001
Peixe e frutos do mar (g/dia)	40±47 ^a	52±60 ^{b,c}	60±66 ^c	74±79 ^d	<0,001	36±44 ^a	45±50 ^b	52±60 ^c	70±77 ^d	<0,001
Leite e derivados (g/dia)	245±261 ^a	264±237 ^a	310±277 ^b	345±314 ^c	<0,001	290±245 ^a	331±272 ^{b,c}	350±273 ^c	395±315 ^d	<0,001
Café (mL/dia)	151±120	143±125	147±128	143±138	0,517	147±119	146±119	147±131	141±132	0,776

Tabela 5 - Caracterização dos participantes segundo os quartis de consumo de frutose total da dieta de acordo com o sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	Homens (n=3325)				valor de p*	Mulheres (n=3848)				valor de p*
	Quartil 1 (n=805)	Quartil 2 (n=774)	Quartil 3 (n=835)	Quartil 4 (n=911)		Quartil 1 (n=988)	Quartil 2 (n=1019)	Quartil 3 (n=959)	Quartil 4 (n=882)	
Refrigerante (mL/dia)	35±49 ^a	65±79 ^b	107±135 ^c	243±341 ^d	<0,001	22±37 ^a	38±63 ^b	52±98 ^c	128±262 ^d	<0,001
Suco natural sem sacarose (mL/dia)	21±56 ^a	34±86 ^a	47±117 ^b	70±157 ^c	<0,001	19±51 ^a	44±103 ^b	58±128 ^c	78±162 ^d	<0,001
Vitamina C (mg/dia)	353±246	352±259	338±240	360±252	0,300	349±231	336±230	352±250	360±245	0,169
Consumo calórico (Kcal/dia)	2106±632 ^a	2453±666 ^b	2786±749 ^c	3164±775 ^d	<0,001	1685±503 ^a	1958±557 ^b	2223±634 ^c	2696±731 ^d	<0,001

Porção = 250 mL/dia

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

Os dados foram expressos em média±DP para variáveis contínuas e n(%) para variáveis categóricas

*Calculado pelo teste qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de variância (ANOVA) para as variáveis contínuas

Letras diferentes diferem entre si; Letras iguais não diferem entre si pelo Teste de Tukey

Tabela 6 - Caracterização dos participantes segundo presença de hiperuricemia. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n= 3.325)			Mulheres (n=3.848)		
	Hiperuricemia		p valor*	Hiperuricemia		p valor*
	Não (n=2418)	Sim (n=907)		Não (n=3513)	Sim (n=335)	
Idade (em anos)			0,101			<0,001
35 a 44	744 (74,7)	252 (25,3)		1014 (95,3)	50 (4,7)	
45 a 54	1003 (70,7)	415 (29,3)		1507 (91,9)	133 (8,1)	
55 a 64	515 (72,8)	192 (27,2)		796 (87,3)	116 (12,7)	
65 a 74	156 (76,5)	48 (23,5)		196 (84,5)	36 (15,5)	
Raça/cor			0,311			0,385
Não Branco	1242 (73,5)	448 (26,5)		1786 (91,7)	162 (8,3)	
Branco	1176 (71,9)	459 (28,1)		1727 (90,9)	173 (9,1)	
Escolaridade			0,005			<0,001
Ensino fundamental	383 (69,4)	169 (30,6)		265 (85,8)	44 (14,2)	
Ensino médio	862 (72,0)	336 (28,0)		1320 (91,2)	127 (8,8)	
Ensino superior	1173 (74,5)	402 (25,5)		1928 (92,9)	164 (7,8)	
Tabagismo			<0,001			<0,001
Nunca fumou	1340 (75,2)	442 (24,8)		2267 (92,8)	175 (7,2)	
Ex-fumante	677 (67,1)	332 (32,9)		778 (87,7)	109 (12,3)	
Fumante	401 (75,1)	133 (24,9)		468 (90,2)	51 (9,8)	
Uso de álcool			<0,001			0,885
Nunca	121 (83,4)	24 (16,6)		506 (91,8)	45 (8,2)	
Ex-consumidor	510 (78,7)	138 (21,3)		663 (90,9)	66 (9,1)	
Atual	1787 (70,6)	745 (29,4)		2344 (91,3)	224 (8,7)	

Tabela 6 - Caracterização dos participantes segundo presença de hiperuricemia. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	Homens (n= 3.325)			Mulheres (n=3.848)		
	Hiperuricemia		p valor*	Hiperuricemia		p valor*
	Não (n=2418)	Sim (n=907)		Não (n=3513)	Sim (n=335)	
Prática de atividade física			0,128			0,934
Fraca	1779 (71,8)	697 (28,2)		2823 (91,2)	272 (8,8)	
Moderada	358 (74,4)	123 (25,6)		416 (91,6)	38 (8,4)	
Forte	281 (76,4)	87 (23,6)		274 (91,6)	25 (8,4)	
Circunferência da cintura			<0,001			<0,001
Adequada	1573 (80,7)	376 (19,3)		1405 (97,1)	42 (2,9)	
Inadequada	845 (61,4)	531 (38,6)		2108 (87,8)	293 (12,2)	
TFG (mL/min/1.73m²)			<0,001			<0,001
<60	43 (44,3)	54 (55,7)		58 (67,4)	28 (32,6)	
≥60	2375 (73,6)	853 (26,4)		3455 (91,8)	307 (8,2)	
Consumo diário de frutas			0,104			0,118
Sim	1073 (74,2)	374 (25,8)		2154 (90,8)	217 (9,2)	
Não	1345 (71,6)	533 (28,4)		1359 (92,0)	118 (8,0)	
Consumo diário de legumes/verduras			0,479			0,023
Sim	1036 (72,1)	401 (27,9)		1914 (90,5)	202 (9,5)	
Não	1382 (73,2)	506 (26,8)		1599 (92,3)	133 (7,7)	
Uso de suplemento vitamínico/mineral			0,224			0,042
Sim	216 (75,8)	89 (24,2)		513 (93,3)	37 (6,7)	
Não	2202 (72,4)	838 (27,6)		3000 (91,0)	298 (9,0)	

Tabela 6 - Caracterização dos participantes segundo presença de hiperuricemia. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	Homens (n= 3.325)			Mulheres (n=3.848)		
	Hiperuricemia		p valor*	Hiperuricemia		p valor*
	Não (n=2418)	Sim (n=907)		Não (n=3513)	Sim (n=335)	
Idade (anos)	49±9	50±8	0,654	49±8	53±8	<0,001
Renda per capita (em reais)	1532±1270	1412±1168	0,014	1726±1439	1587±1438	0,089
Ácido úrico (mg/dL)	5,6±0,8	8±0,9	<0,001	4,3±0,8	6,6±0,6	<0,001
TFG (mL/min/1.73m²)	88±14	81±15	<0,001	89±14	80±15	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	90±10	97±10	<0,001	83±10	94±11	<0,001
Consumo alimentar						
Carnes (g/dia)	201±132	215±131	0,005	168±116	165±107	0,751
Peixe e frutos do mar (g/dia)	57±66	59±65	0,716	49±58	59±71	0,004
Leite e derivados (g/dia)	306±281	256±264	<0,001	344±279	298±265	0,004
Café (mL/dia)	142±125	156±130	0,005	145±126	146±119	0,942
Refrigerante (mL/dia)	110±205	140±230	<0,001	57±146	63±130	0,502
Suco de fruta sem sacarose (mL/dia)	44±116	41±107	0,464	49±119	46±116	0,593
Frutose total (g/dia)	34±19	35±21	0,989	32±17	36±20	0,001
Vitamina C (mg/dia)	348±245	358±260	0,293	348±239	353±229	0,742
Consumo calórico (Kcal/dia)	2643±810	2658±826	0,626	2112±706	2128±743	0,909

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

Os dados foram expressos em média±DP para variáveis contínuas e n (%) para variáveis categóricas

*Calculado pelo teste t Student para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas

A análise de regressão logística múltipla mostrou associação positiva entre o consumo de refrigerante e frutose e a presença de hiperuricemia apenas em homens (tabela 7). Em homens, todas as categorias de consumo de refrigerantes foram associadas com maiores chances de hiperuricemia quando comparados aos não consumidores. Observa-se que mesmo após o ajuste para variáveis sociodemográficas, hábitos de vida, saúde e consumo alimentar, as associações positivas permaneceram. Após ajustes, o consumo diário de uma porção de refrigerante quase dobrou a chance de ocorrência de hiperuricemia (OR= 1,89; IC_{95%}, 1,39-2,57), demonstrando gradiente dose-resposta. Para mulheres, entretanto, o consumo de $\geq 0,1$ a $< 1,0$ porções de refrigerante por dia se associou a maior chance de hiperuricemia (OR= 1,61; IC_{95%}, 1,18-2,18), porém sem gradiente dose-resposta. Em relação à frutose, observou-se que em homens o quartil superior de consumo (quarto quartil) (OR= 1,30; IC_{95%}, 1,00-1,68) e, em mulheres, o terceiro e quarto quartis de consumo (OR= 1,48; IC_{95%}, 1,03-2,14; OR= 1,47; IC_{95%}, 1,00-2,20, respectivamente) se associaram positivamente à presença de hiperuricemia após ajuste. Porém, somente em homens foi observado efeito dose-resposta. Por outro lado, o consumo de suco de fruta natural sem adição de sacarose, uma fonte natural importante de frutose, não se associou à hiperuricemia.

A análise de regressão linear multivariada avaliando os efeitos do consumo de refrigerantes, suco de fruta natural sem adição de sacarose e frutose sobre os níveis séricos de ácido úrico são apresentados na tabela 8. No modelo ajustado, verificou-se que todas as categorias de consumo de refrigerantes foram associadas com ácido úrico, tanto em homens como em mulheres. O acréscimo de ácido úrico em homens que consumiram > 0 a $< 0,1$ porção de refrigerante/dia foi em média de 0,11 mg/dL em relação aos não consumidores; nos que consumiram de $\geq 0,1$ a $< 1,0$ porções o acréscimo foi de 0,29 mg/dL e nos que consumiram $> 1,0$ porção/dia, o acréscimo atingiu 0,30 mg/dL ($p < 0,001$). Nas mulheres com consumo nas mesmas faixas, o acréscimo em média foi de 0,08 mg/dL, 0,12 mg/dL e 0,15 mg/dL ($p = 0,013$). Após ajuste por todas as variáveis confundidoras, verificou-se que os níveis de ácido úrico em homens que estavam no mais alto quartil de consumo diário de frutose aumentaram em média 0,20 mg/dL ($p = 0,022$). Já para mulheres não foi encontrada

associação. O consumo de suco de fruta natural sem adição de sacarose não foi estatisticamente associado aos níveis séricos de ácido úrico.

Tabela 7 - Razão de Chances (IC_{95%}) multivariadas para hiperuricemia, de acordo com as categorias de consumo de refrigerante, suco natural sem sacarose e frutose total. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	n	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
Homens (n= 3.325)				
Refrigerante (porções/dia)				
0	933	1,00	1,00	1,00
>0 a <0,1	666	1,26 (1,00-1,60)	1,21 (1,00-1,55)	1,25 (1,00-1,60)
≥0,1 a <1	1382	1,60 (1,31-1,96)	1,54 (1,25-1,90)	1,62 (1,30-2,01)
≥1	344	1,84 (1,39-2,43)	1,74 (1,30-2,34)	1,89 (1,39-2,57)
p		<0,001	<0,001	<0,001
Suco natural sem açúcar (porções/dia)				
0	2.506	1,00	1,00	1,00
>0 a <0,1	187	0,89 (0,62-1,27)	0,86 (0,60-1,25)	0,86 (0,59-1,25)
≥0,1 a ≤0,9	498	1,13 (0,90-1,41)	1,17 (0,93-1,48)	1,24 (0,97-1,57)
≥1	134	1,09 (0,73-1,62)	1,08 (0,71-1,64)	1,29 (0,84-1,98)
p		0,604	0,452	0,441
Frutose total (g/dia)				
Quartil 1	805	1,00	1,00	1,00
Quartil 2	774	0,82 (0,65-1,03)	0,81 (0,64-1,02)	0,84 (0,66-1,07)
Quartil 3	835	0,77 (0,62-0,96)	0,78 (0,62-0,98)	0,86 (0,67-1,11)
Quartil 4	911	1,04 (0,85-1,29)	1,11 (0,89-1,39)	1,30 (1,00-1,68)
p		0,005	0,004	0,002
Mulheres (n= 3.848)				
Refrigerante (porções/dia)				
0	1660	1,00	1,00	1,00
>0 a <0,1	1083	1,08 (0,80-1,44)	1,01 (0,74-1,37)	1,00 (0,74-1,17)
≥0,1 a <1	947	1,70 (1,28-2,26)	1,59 (1,18-2,13)	1,61 (1,18-2,18)
≥1	158	1,34 (0,74-2,41)	1,16 (0,63-2,13)	1,14 (0,61-2,13)
p		0,142	0,090	0,080
Suco natural sem açúcar (porções/dia)				
0	2747	1,00	1,00	1,00
>0 a <0,1	287	0,73 (0,44-1,20)	0,77 (0,46-1,28)	0,80 (0,48-1,33)
≥0,1 a <1	666	0,81 (0,58-1,12)	0,84 (0,60-1,17)	0,87 (0,61-1,22)
≥1	148	1,00 (0,55-1,18)	0,96 (0,52-1,77)	0,91 (0,49-1,70)
p		0,442	0,634	0,717

Tabela 7 - Razão de Chances (IC_{95%}) multivariadas para hiperuricemia, de acordo com as categorias de consumo de refrigerante, suco natural sem sacarose e frutose total. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	n	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
Frutose total (g/dia)				
Quartil 1	988	1,00	1,00	1,00
Quartil 2	1019	1,21 (0,86-1,71)	1,26 (0,89-1,79)	1,32 (0,92-1,89)
Quartil 3	959	1,42 (1,01-1,98)	1,43 (1,01-2,02)	1,48 (1,03-2,14)
Quartil 4	882	1,48 (1,05-2,06)	1,41 (1,00-2,00)	1,47 (1,00-2,20)
p		0,786	0,584	0,470

Porção = 250 mL/dia

Modelo de Regressão Logística usado para calcular OR e IC_{95%}

Modelo 1: Ajustado por idade (35 a 44 anos, 45 a 54 anos, 55 a 64 anos 65 a 74 anos), escolaridade (superior, médio e fundamental) e renda per capita (reais)

Modelo 2: Ajustado por tabagismo (nunca fumou, ex-fumante, fumante), atividade física (forte, moderada, fraca), uso de álcool (nunca, ex-consumidor, atual), taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73m²) e circunferência da cintura (adequada e inadequada)

Modelo 3: Ajustado por consumo calórico (quartis), consumo de carne (g/dia), consumo de peixe e frutos do mar (g/dia), consumo de café (mL/dia), consumo de leite e derivados (g/dia), consumo diário de frutas (sim, não), consumo diário de verduras e legumes (sim, não), uso de suplemento vitamínico/mineral (sim, não), Vitamina C (mg/dia) e pelas demais bebidas da tabela

**Para mulheres o Modelo 3 foi ajustado adicionalmente por menopausa natural e uso de terapia hormonal

Tabela 8 - Coeficientes β e IC_{95%} entre os níveis séricos de ácido úrico e ingestão de refrigerante, suco de fruta e frutose total. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Variáveis	n	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		β (95% IC)	β (95% IC)	β (95% IC)
Homens (n= 3.325)				
Refrigerante (porções/dia)				
0	933	0,00	0,00	0,00
>0 a <0,1	666	0,15 (0,02;0,28)	0,10 (-0,01;0,22)	0,11 (0,00;0,23)
$\geq 0,1$ a <1	1382	0,35 (0,24;0,46)	0,27 (0,17;0,38)	0,29 (0,18;0,39)
≥ 1	344	0,39 (0,22;0,55)	0,28 (0,13;0,44)	0,30 (0,15;0,46)
p		<0,001	<0,001	<0,001
Suco natural sem açúcar (porções/dia)				
0	2.506	0,00	0,00	0,00
>0 a <0,1	187	-0,00 (-0,20;0,19)	-0,06 (-0,18;0,17)	0,01 (-0,17;0,19)
$\geq 0,1$ a <1	498	0,00 (-0,12;0,13)	0,03 (-0,08;0,15)	0,06 (-0,05;0,18)
≥ 1	134	0,03 (-0,19;0,26)	0,04 (-0,17;0,25)	0,14 (0,06;0,35)
p		0,970	0,967	0,948
Frutose total (g/dia)				
Quartil 1	805	0,00	0,00	0,00
Quartil 2	774	-0,01 (-0,14;0,11)	-0,00 (-0,12;0,11)	0,01 (-0,11;0,13)
Quartil 3	835	-0,03 (-0,15;0,09)	0,01 (-0,10;0,12)	0,06 (-0,06;0,18)
Quartil 4	911	0,08 (-0,04;0,20)	0,10 (-0,00;0,22)	0,20 (0,05;0,32)
p		0,300	0,413	0,022
Mulheres (n= 3.848)				
Refrigerante (porções/dia)				
0	1660	0,00	0,00	0,00
>0 a <0,1	1083	0,11 (0,03;0,19)	0,08 (0,01;0,16)	0,08 (0,00;0,15)
$\geq 0,1$ a <1	947	0,19 (0,11;0,27)	0,13 (0,05;0,21)	0,12 (0,04;0,20)
≥ 1	158	0,28 (0,12;0,45)	0,16 (0,00;0,31)	0,15 (0,00;0,31)
p		<0,001	0,012	0,013
Suco natural sem açúcar (porções/dia)				
0	2747	0,00	0,00	0,00
>0 a <0,1	287	-0,06 (-0,16;0,03)	-0,00 (-0,09;0,08)	-0,06 (-0,18;0,04)
$\geq 0,1$ a <1	666	-0,07 (0,14;0,00)	-0,03 (-0,10;-0,03)	-0,07 (-0,15;0,00)
≥ 1	148	-0,05 (-0,16;0,05)	-0,02 (-0,13;-0,07)	-0,04 (-0,19;0,11)
p		0,235	0,519	0,488

Tabela 8 - Coeficientes β e IC_{95%} entre os níveis séricos de ácido úrico e ingestão de refrigerante, suco de fruta e frutose total. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusão).

Variáveis	n	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		β (95% IC)	β (95% IC)	β (95% IC)
Frutose total (g/dia)				
Quartil 1	988	0,00	0,00	0,00
Quartil 2	1019	0,01 (-0,07;0,10)	0,00 (-0,07;0,09)	0,01 (-0,06;0,10)
Quartil 3	959	0,06 (-0,02;0,15)	0,04 (-0,04;0,12)	0,05 (-0,02;0,14)
Quartil 4	882	0,07 (-0,01;0,17)	0,03 (-0,05;0,11)	0,04 (-0,06;0,13)
p		0,873	0,806	0,667

Porção = 250 mL/dia

Modelo de Regressão Linear usado para calcular β e IC_{95%}

Modelo 1: Ajustado por idade (35 a 44 anos, 45 a 54 anos, 55 a 64 anos 65 a 74 anos), escolaridade (superior, médio e fundamental) e renda per capita (reais)

Modelo 2: Ajustado por tabagismo (nunca fumou, ex-fumante, fumante), atividade física (forte, moderada, fraca), uso de álcool (nunca, ex-consumidor, atual), taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73m²) e circunferência da cintura (adequada e inadequada)

Modelo 3: Ajustado por consumo calórico (quartis), consumo de carne (g/dia), consumo de peixe e frutos do mar (g/dia), consumo de café (mL/dia), consumo de leite e derivados (g/dia), consumo diário de frutas (sim, não), consumo diário de verduras e legumes (sim, não), uso de suplemento vitamínico/mineral (sim, não), Vitamina C (mg/dia) e pelas demais bebidas da tabela

**Para mulheres o Modelo 3 foi ajustado adicionalmente por menopausa natural e uso de terapia hormonal

5 DISCUSSÃO

De acordo com nossos resultados, tanto homens como mulheres que relataram maior consumo de refrigerante apresentaram maior chance de hiperuricemia, quando comparados àqueles que relataram não consumir, mesmo após ajustes para variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida, de saúde autorreferida e de consumo alimentar. Além disso, os resultados mostram um gradiente dose-resposta entre consumo de refrigerante e hiperuricemia em homens, tendência não observada em mulheres. O consumo de refrigerante também esteve associado linearmente aos níveis de ácido úrico sério em homens e mulheres. Adicionalmente, o consumo de frutose dietética no quartil superior esteve associado aos níveis de ácido úrico e hiperuricemia em homens com gradiente dose-resposta, já em mulheres o terceiro e quarto quartis de consumo estiveram associados hiperuricemia, porém sem gradiente dose-resposta. Em contraste, suco de fruta natural sem adição de sacarose não foi associado aos níveis de ácido úrico sérico e a maiores chances de hiperuricemia. De acordo com nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a relatar associação entre ingestão de refrigerante, frutose total da dieta e hiperuricemia em amostra da população brasileira.

De acordo com os dados da POF 2002/03 (BRASIL, 2004), o consumo de refrigerantes era maior em famílias de renda elevada, sendo que a participação de refrigerantes na dieta foi cinco vezes maior na classe de maiores rendimentos do que na classe de menores rendimentos. Tendência semelhante também foi observada na POF 2008/09 (BRASIL, 2010a). Porém, no presente estudo a média de renda per capita foi significativamente menor no alto consumo, quando comparado ao baixo consumo de refrigerante. Esse fato pode ser atribuído à maior escolaridade e maior acesso a informações sobre alimentação saudável nas famílias de renda alta. Também foi observado nesses inquéritos domiciliares que o consumo de refrigerante era inferior em idosos, assim como foi observado neste trabalho. Vale destacar que o consumo de refrigerantes parece ser um marcador não saudável da dieta nessa população, uma vez que os maiores consumidores tinham CC

inadequada, praticavam atividade física de baixa intensidade e relataram consumo não diário de frutas e legumes/verduras.

Em relação ao consumo de sucos, os dados da POF 2008/09 (BRASIL, 2010a) mostraram que o consumo médio de sucos/refrescos por famílias brasileiras foi aproximadamente 140mL/dia, valor superior ao encontrado nesse estudo. Porém, é importante destacar que o inquérito domiciliar considerou também refrescos artificiais. Observou-se que o consumo de suco natural foi significativamente maior em participantes com renda per capita mais elevada, corroborando com os dados da POF. É provável que o maior consumo de suco natural sem adição de sacarose seja superior em participantes com renda mais alta porque representa uma escolha saudável quando comparada a outras bebidas industrializadas. Ao contrário do perfil dos consumidores de refrigerantes, o consumo de suco natural sem adição de sacarose parece indicar bons hábitos alimentares e de vida nessa população, como por exemplo, relato de consumo diário de frutas e legumes/verduras, não ter hábito de fumar e prática de atividade física forte.

A associação positiva entre o consumo de refrigerantes e aumento dos níveis séricos de ácido úrico é apoiada por vários estudos (GAO et al., 2007; CHOI et al., 2008; BAE et al., 2014; MENESES-LEON et al., 2014). No presente trabalho a chance de hiperuricemia aumentou significativamente com a ingestão de uma porção/dia de refrigerante, resultando em aumento de 89% na chance de ocorrência de hiperuricemia em homens, enquanto nas mulheres que consumiam $\geq 0,1$ a < 1 porção/dia de refrigerante houve aumento de 61% quando comparados aos não consumidores. Resultado semelhante foi encontrado em população mexicana, uma vez que o risco de hiperuricemia aumentou significativamente em 129% com a ingestão de 3 porções/dia de bebidas adoçadas com açúcar em homens e 35% em mulheres em comparação com participantes que consumiram menos de 0,5 porção/dia de bebidas adoçadas com açúcar (MENESES-LEON et al., 2014). Apesar do estudo de Zgaga et al. (2012) realizado na Escócia ter encontrado associação positiva entre o consumo de bebidas adoçadas e ácido úrico sérico, não houve associação com a ingestão de frutose. Isso pode ser possível pelo fato de que a frutose exerça efeitos benéficos em baixas doses e efeitos adversos apenas em

doses mais altas (LIVESEY, 2009). Entretanto, nossos achados corroboram com estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos (CHOI et al., 2008; CHOI; WILLETT; CURHAN, 2010).

A prevalência de hiperuricemia neste estudo foi de 17,3% (27,3% em homens e 8,7% em mulheres). Esse percentual é superior ao encontrado em estudo brasileiro de base populacional (13,2%; 16% homens; 10,7% mulheres) (RODRIGUES et al., 2012), mas similar ao encontrado em outro estudo transversal realizado nos Estados Unidos por Choi et al. (2008) (19% em homens e 17% mulheres) e no México por Meneses-Leon et al. (2014) (20,6% dos homens e 13,5% das mulheres). Essas diferenças por sexo poderiam ser explicadas pelas respostas metabólicas produzidas pelos hormônios sexuais femininos. Estudo mostra que a terapia com estrogênio em homens transexuais reduziu o ácido úrico plasmático e aumentou o ácido úrico na urina, sugerindo que o estrogênio estimula a depuração renal do urato (NICHOLLS; SNAITH; SCOTT, 1973). Nossos resultados, que não mostraram gradiente dose-resposta na chance de hiperuricemia entre os grupos de ingestão de refrigerantes e frutose total em mulheres, podem ser explicados pelo consumo relativamente mais baixo de refrigerantes e frutose entre as mulheres quando comparado aos homens.

A diferença média no nível de ácido úrico sérico entre as categorias extremas de consumo de refrigerante foi estimada em 0,20 mg/dL, resultado esse compatível com os de outros estudos (CHOI et al., 2008; BAE et al., 2014) e, parece sustentar uma associação com hiperuricemia prevalente, bem como provável contribuição para um risco de gota (CHOI; CURHAN, 2008). Análises prospectivas demonstraram que elevações no ácido úrico sérico a partir do consumo de refrigerantes contribuem para um aumento do risco de gota em homens e mulheres (CHOI et al., 2008; CHOI; WILLETT; CURHAN, 2010). Usando dados de uma coorte, a associação entre consumo de mais de um refrigerante por dia e a chance de desenvolvimento de hiperuricemia foi mostrada na análise transversal (BOMBACK et al., 2010), porém a análise longitudinal não confirmou esses achados.

Frutas ou sucos de frutas são considerados fonte de frutose e de antioxidantes, tais como os carotenóides e vitamina C, sendo que essa última apresenta efeito uricosúrico (MITCH et al., 1981). Também apresentam fibras que agem na redução da carga glicêmica no trato gastrointestinal (MANZANO; WILLIAMSON, 2010). Um ensaio clínico randomizado comprovou que 500mg/dia de suplemento de vitamina C reduziram os níveis séricos de ácido úrico em média 1,5mg/dL (HUANG et al., 2005). Apesar de alguns estudos terem encontrado associação entre suco de frutas e ácido úrico elevado (CHOI et al., 2008; CHOI; CURHAN, 2008), no presente estudo não foi encontrada maior chance de desenvolver hiperuricemia com aumento da ingestão de suco de fruta natural sem adição de sacarose, assim como GAO et al. (2007) que utilizaram dados do *National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002*. Esse fato pode ser explicado pelo consumo relativamente baixo entre os participantes, bem como em virtude da disponibilidade de Vitamina C e fibras no suco de fruta poder compensar os efeitos deletérios da frutose.

Estudos sobre as implicações do tipo de açúcar usado para adoçar refrigerantes (xarope de milho ou sacarose) têm se concentrado no metabolismo da frutose. A frutose é o único hidrato de carbono que exerce efeito direto sobre o metabolismo do ácido úrico. Há fortes evidências de que a frutose no fígado aumenta a degradação do trifosfato de adenosina (ATP) à adenosina monofosfato (AMP), um precursor do ácido úrico. Durante seu metabolismo ocorre a fosforilação pela enzima frutoquinase resultando em frutose-1-fosfato (F1P). Como resultado, a sobrecarga dessa via metabólica pode produzir a depleção de ATP e a inibição da fosforilação de adenosina difosfato (ADP), ocasionando falta de fosfato inorgânico (Pi). Como resultado, F1P é sequestrada e o ADP produzido durante este ciclo metabólico é convertido em AMP pela adenilato quinase, que também pode servir como substrato para a produção de ácido úrico. Além disso, a depleção de ATP e Pi diminui a inibição do *feedback* para a geração de ácido úrico. Estudos experimentais em humanos e animais mostram um aumento a curto prazo na concentração de ácido úrico com a ingestão ou perfusão de frutose (FOX; KELLEY, 1972; EMMERSON, 1974). Outras anormalidades metabólicas induzidas pela frutose parecem estimular a síntese de ácidos graxos de cadeia longa e conduzir a hipertrigliceridemia e

resistência à insulina (MAYES, 1993). Ambas as condições têm sido associadas com níveis séricos elevados de ácido úrico (CONEN et al., 2004).

O consumo de refrigerantes no país aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Portanto, esses achados são importantes para a saúde pública, pois a hiperuricemia tem sido associada ao desenvolvimento de várias doenças e agravos à saúde, como hipertensão, obesidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (WHEELER et al., 2005; CHANGGUI; MING-CHIA; SHUN-JEN, 2013; QIN et al., 2016). Em 2015, um inquérito brasileiro identificou um consumo médio de 100 mL/dia de refrigerante em adultos (BRASIL, 2010), similar ao encontrado neste estudo. A contribuição calórica dos refrigerantes na dieta dos participantes do ELSA-Brasil foi estimada em 2% (dados não apresentados em tabela), estando de acordo com dados de inquérito representativo da população brasileira (PEREIRA et al., 2015), porém abaixo do observado nos Estados Unidos (BLEICH et al., 2009). Vale ressaltar que o aumento do consumo de refrigerantes no Brasil deve ser atribuído ao crescimento da indústria de processamento de alimentos em paralelo com a expansão de supermercados (PEREIRA et al., 2015), além de legislação e fiscalização ineficazes, baixo custo de comercialização e amplo marketing (MOISE et al., 2011). Uma vez que o consumo de refrigerantes representa um componente modificável da dieta e a frutose um fator de risco independente para as doenças crônicas (JOHNSON et al., 2007), a diminuição desse consumo pode ter um impacto significativo na redução de eventos cardiometabólicos.

Algumas limitações deste trabalho merecem atenção. O desenho transversal limita a atribuição de relação causal das associações por carecer de temporalidade. No entanto, amenizada pela escassa possibilidade de causalidade reversa (os participantes não tinham conhecimento de ter hiperuricemia), a plausibilidade biológica da relação entre o consumo elevado de refrigerantes, frutose dietética e hiperuricemia e finalmente a dose-resposta dessa associação, pelo menos nos homens.

Ademais, ressalta-se a limitação do instrumento utilizado (QFA) para avaliação do consumo alimentar, devido à possibilidade de superestimação calórica. Esse

problema é relatado com frequência, porém é possível minimizá-lo a partir de maior controle de qualidade na coleta de dados, como mencionado anteriormente. Além disso, também foi feita a exclusão de participantes que relataram valores implausíveis de ingestão. Por outro lado, este estudo tem pontos fortes. O ácido úrico sérico é uma medida biológica e, apesar de não haver consenso sobre o seu nível para identificar hiperuricemia, o critério adotado neste estudo se aproximou do percentil 90 da curva de distribuição normal. É o primeiro estudo epidemiológico que identificou o papel da ingestão de refrigerante e frutose dietética no metabolismo do ácido úrico em população brasileira. Como a análise estatística em nosso estudo foi estratificada por sexo, foi possível levar em consideração diferenças de sexo, incluindo diferenças biológicas e estilo de vida. É importante destacar a exclusão dos participantes com diabetes tipo 2 e também os que referiram consumo de refrigerantes *diet*, uma vez que poderiam ter recebido aconselhamento médico e serem orientados a seguir uma dieta restritiva em sacarose. Desta forma, a inclusão no estudo poderia subestimar os resultados encontrados. A padronização de rotinas e procedimentos consolidados para realização da entrevista, aferição de medidas antropométricas e bioquímicas, além de treinamentos periódicos em todos os centros de pesquisa também merecem ser salientados.

6 CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram que o consumo de refrigerantes e frutose dietética pode elevar o nível sérico de ácido úrico e aumentar a chance de ocorrência de hiperuricemia em adultos brasileiros, embora tenha havido discrepância entre uma tendência linear crescente e sexo. Portanto, a busca por estratégias para reduzir ou desacelerar a expansão do consumo de produtos industrializados é imprescindível, já que o alto consumo de refrigerantes é um problema de saúde pública em várias populações, além de alertar para a necessidade de dosagem rotineira de ácido úrico sérico na prática clínica.

O Guia Alimentar para a População Brasileira de 2014 estabelece a redução do consumo de alimentos processados e ultraprocessados e aumento dos *in natura* e minimamente processados na dieta. Porém, novas políticas e estratégias de saúde intersetoriais, incluindo também a indústria de alimentos e comércio, devem desencorajar o consumo dessas bebidas e enfatizar a adoção de um estilo de vida saudável. Compreendemos que medidas são necessárias em diferentes níveis, como um aumento tributário sobre o volume de compra de refrigerantes e ações de educação alimentar e nutricional.

Por fim, pesquisas longitudinais com populações maiores e em diversos grupos étnicos são necessárias para confirmar a significância clínica da associação entre ingestão de refrigerante, frutose dietética e hiperuricemia.

7 REFERÊNCIAS

1. AGARWAL, V.; HANS, N.; MESSERLI, F. H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and metaanalysis. **J Clin Hypertens**, v.15, p.435-443, 2013.
2. ANDRADE, R. G.; PEREIRA, R. A.; SICHIERI R. Consumo alimentar de adolescentes com e sem sobrepeso do município do Rio de Janeiro. **Cad Saúde Pública**, v.19, n.5, p.1485-95, 2003.
3. AQUINO, E. M. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. **Am J Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315-24, 2012.
4. BAE, J et al. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v.43, p.654-661, 2014.
5. BAENA, C. P. et al. Serum Uric Acid and Pulse Wave Velocity Among Healthy Adults: Baseline Data From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Am J Hypertens**, v.28, n.8, p.966-970, 2015.
6. BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Rev Nutr.**, v.18, n.3, p.377-89, 2005.
7. BENSENOR, I. M. et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.47, supl.2, p.37-47, 2013.
8. BLOCK, G. Foods contributing to energy intake in the US: data from NHANES III and NHANES 1999–2000. **J Food Comp Anal.**, v.17, n.60, p.439-447, 2004.
9. BOMBACK, A. S. et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. **Kidney Int**, v.77, p.609-16, 2010.
10. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003**: Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2004.

11. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística/IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010a.
12. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística/IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**. Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010b.
13. BRAY, G. A.; NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr.**, v.79, p.537-543, 2004.
14. BRUUN, J. M. et al. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: a 6-month randomised controlled trial. **Eur J Clin Nutr**, v.69, p.949-953, 2015.
15. CHOI, H. K. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. **Lancet.**, v.363, p.1277-81, 2004.
16. CHOI, H. K. et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. **Arch Intern Med.**, v.165, p.742-8, 2005.
17. CHOI, H. K.; CURHAN, G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Arthritis Rheum**, v.51, p.1023-9, 2004.
18. CHOI, H. K.; CURHAN, G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. **Am J Clin Nutr**, v.92, p.922-7, 2010.
19. CHOI, H. K.; CURHAN, G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. **Arthritis Rheum**, v.57, p.816-21, 2007.
20. CHOI, H. K.; GAO, X.; CURHAN, G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. **Arch Intern Med**, v.169, p.502-7, 2009.

21. CHOI, H. K.; WILLETT, W.; CURHAN, G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. **Arthritis Rheum.**, v.56, n.6, p.2049-2055, 2007.
22. 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**, v.52, p.283-9, 2005.
23. CHOI, J. W. et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Arthritis Rheum**, v.59, n.1, p.109-116, 2008.
24. CHOI, H. K.; WILLETT, W.; CURHAN, G. Fructose-Rich Beverages and Risk of Gout in Women. **JAMA**, v.304, n.20, p. 2270-8, 2010.
25. CHOI, H. K.; CURHAN, G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. **BMJ**, v.339, n.309, p.1-9, 2008.
26. CHOI, H. K.; MOUNT, D. B.; REGINATO, A. M. Pathogenesis of Gout. **Ann Int Med**, v.143, n.7, p.499-516, 2005.
27. CHOR, D. et al. Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. **Rev Saúde Pública**, v.47, supl.2, p.27-36, 2013.
28. CLIFFORD, A. J. et al. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. **J Nutr**, v.106, p.428-34, 1976.
29. COE, F. L.; MORAN, E.; KAVALICH, A. G. The contribution of dietary purine overconsumption to hyperpuricosuria in calcium oxalate stone formers. **J Chronic Dis.**, v.29, p.793-800, 1976.
30. CONEN, D. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. **BMC Public Health**, v.4, n.9, p.1-9, 2004.
31. COUTINHO, T. A. et al. Associations of Serum Uric Acid With Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis. **Am J Hypertens**, v.20, n.1, p.83-89, 2007.

32. CURHAN, G. C., FORMAN, J. P. Sugar-sweetened beverages and chronic disease. **Kidney Int.**, v.77, n.7, p.569-570, 2010.
33. DIETARY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. **Dietary Guidelines for Americans 2005**. Washington, D.C.: US Government Printing Office; 2005.
34. DORNAS, W. C et al. Health Implications of High-Fructose Intake and Current Research. **Adv Nutr.**, v.6, n.6, p.729-737, 2015.
35. EARLEY, A. et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. **Ann Intern Med**, v.156, p.785-95, 2012.
36. EL CARRAN, et al. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.112, p.1-5, 2016.
37. ELLIOT, S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am J Clin Nutr**, v.76, p.911-922, 2002.
38. EMMERSON, B. T. Effect of oral fructose on urate production. **Ann Rheum Dis.**, v.33, p. 276-280, 1974.
39. EMMERSON, B. T. The management of gout. **N Engl J Med.**, v.334, n.7, p.445-451, 1996.
40. ENOMOTO, A. et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. **Nature**, v.417, p.447-452, 2002.
41. FAM, A. G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. **J Rheumatol**, v.29, p.1350-5, 2002.
42. FANG, J.; ALDERMAN, M. H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. **J Am Med Assoc**, n.283, n.18, p.2404-10, 2000.
43. FEDELI, L. G. et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 47, supl.2, p.63-71, 2013.

44. FEIG, D. I.; SOLETSKY, B.; JOHNSON, R. J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. **JAMA**, v.300, p.924-932, 2008.
45. FERRIS, T. F.; GORDEN, P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. **Am J Med.**, n.44, p.359-365, 1968.
46. FOSSATI, P.; PRENCIPE, L.; BERTI, G. Use of 3,5-dihidro-2-hydroxylbenzene sulfonicacid/4 aminophenazone chromogenic system in direct enzymatic assay of uric acid in serum and urine. **Clin Chem**, v.26, n.2, p.227-31, 1980.
47. FOX, I. H.; KELLEY, W. N. Studies of the mechanism of fructose-induced hiperuricemia in man. **Metabolism**, n.21, p.173-721, 1972.
48. GAGLIARDI, A. C. M.; MINAME, M. H.; SANTOS, R. D. Santos. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. **Atherosclerosis**, v.202, p.11-17, 2009.
49. GAO, X. et al. Intake of Added Sugar and Sugar-Sweetened Drink and Serum Uric Acid Concentration in US Men and Women. **Hypertension**, v.50, p.306-312, 2007.
50. GAO, X. et al. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. **J Rheumatol**, v.35, p.1853-8, 2008.
51. GARREL, D. R. et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. **Am J Clin Nutr.**, v.53, n.3, p.665-669, 1991.
52. GARROD, A. B. **The nature and treatment of gout and rheumatic gout**. 2nd ed. London: Walton and Maberly; 1863.
53. GAVIN, A. R.; STRUTHERS A. D. Hyperuricemia and adverse outcomes in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. **Am J Cardiovasc Drugs**, v.3, p.309-314, 2003.
54. GRAYSON, P. C et al. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis Care & Research**, v.63, n.1, p.102-110, 2011.

55. GROSS, L. S. et al. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. **Am J Clin Nutr**, n.79, v.774-779, 2004.
56. HALLFRISCH, J. Metabolic effects of dietary fructose. **FASEB J.**, v.4, n.9, p.2652-60, 1990.
57. HAVEL, P. J. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. **Nutr Rev.**, v.63, p.133-157, 2005.
58. HERMAN, M. A.; VARMAN, T. S. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. **Trends in Endocrinology & Metabolism.**, v.27, n.10, p.719–730, 2016.
59. HUANG, H. Y. et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v.52, p.1843-1847, 2005.
60. JAMNIK, J et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **BMJ Open**, v.6, 2016.
61. JOHNSON, R. J. et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocr Rev**, v.30, p.96-116, 2009.
62. JOHNSON, R. J.; RIDEOUT B. A. Uric acid and diet—insights into the epidemic of cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v.350, p.1071-1073, 2004.
63. JOHNSON, R. J. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**, v.86, n.34, p.899-906, 2007.
64. KANG, D. H. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. **J Am Soc Nephrol**, v.13, p. 2888-97, 2002.
65. KHANNA, D. et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. **Arthritis Care Res**, v.64, p.1431-46, 2012.

66. KUWABARA, M. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. **Hypertens Res**, v.37, p.785-789, 2014.
67. KUWABARA, M. et al. The positive relationship between uric acid and hypertension in Japanese people not taking antihypertensive drugs. **J Hypertens**, v.29, p.e32-e-33, 2011.
68. KUWABARA, M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. **Pulse**, v.3, p.242-252, 2015.
69. LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v.150, p.604-12, 2009.
70. LEVY, R. B. et al. Disponibilidade de “açúcares de adição” no Brasil: distribuição, fontes alimentares e tendência temporal. **Rev Bras Epidemiol**, v.15, n.1, p.3-12, 2012.
71. LEVY-COSTA, R. B. et al. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). **Rev Saúde Públ.**, v.39, n.4, p.530-40, 2005.
72. LOEFFLER, L. F. et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. **Hypertension**, v.59, p.811-817, 2012.
73. LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. **Champaign (IL): Human Kinetics Publications**; 1988.
74. LOTUFO, P. A. et al. Serum Uric Acid and Prehypertension Among Adults Free of Cardiovascular Diseases and Diabetes. **Angiology**, v.67, n.2, p.180-186, 2016.
75. LUK, A. J.; SIMKIN, P. A. Epidemiology of hyperuricemia and gout. **Am J Manag Care.**, v.11, n.15, p.S435-42, 2005.
76. MANZANO, S.; WILLIAMSON G. Polyphenols and phenolic acids from strawberry and apple decrease glucose uptake and transport by human intestinal Caco-2 cells. **Mol Nutr Food Res**, v.54, p.1773–1780, 2010.

77. MAERSK, M. et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. **Am J Clin Nutr**, v.95, p.283-289, 2012.
78. MALIK, V. S. et al. Sugar Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. **Diabetes Care.**, v.33. n.11, p.2477-2483, 2010.
79. MALIK, V. S.; SCHULZE, M. B.; HU, F. B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. **Am J Clin Nutr.**, v.84, p.274-288, 2006.
80. MALTA, D. C. et al. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.20, n.4, p.425-438, 2011.
81. MARION, M. et al. Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. **Rev. Bras. Farm.**, v.92, n.1, p.3-8, 2011.
82. MATSUDO, S. M. et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. **Rev Bras Ativ Saude**, v.6, p.6-18, 2001.
83. MAYES, P. A. Intermediary metabolism of fructose. **Am J Clin Nutr.**, v.58, p.754S-765S, 1993.
84. MENESES-LEON, J. et al. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v.14, n.445, p.1-11, 2014.
85. MIKULS, T. R. et al. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database 2000–2005. **Ann Rheum Dis**, v.64, p.267-272, 2005.
86. MILL, J. G. et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.47, supl. 2, p.54-62, 2013.
87. MOHAMED, F. On chronic Bright's disease, and essential symptoms. **Lancet**, v.1, p.399-401, 1879.

88. MOLINA, M. C. B. et al. Avaliação da dieta no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil): desenvolvimento do Questionário de Frequência Alimentar. **Rev Nutr**, v.26, n.2, p.167-76, 2013a.
89. MOLINA, M. C. B. et al. Reprodutibilidade e validade relativa do questionário de frequência alimentar do ELSA-Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.29, n.2, p.379-89, 2013b.
90. MURPHY, S. P.; JOHNSON, R. K. The scientific basis of recent US guidance on sugars intake. **Am J Clin Nutr.**, v.78, n.4, p.827-33, 2003.
91. NARAIN, A.; KNOW, C. S.; MAMAS, M. A. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Clinical Practice**, v.70, p.791–805, 2017.
92. NAKAGAWA, T. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. **Am J Physiol**, v.29. p. F625-31, 2006.
93. NAKAGAWA, T. et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. **Nat Clin Pract Nephrol**, v.1, p.80-6, 2005.
94. NDSR. **Nutrition Data System for Research** software version, 2010 developed by the Nutrition Coordinating Center (NCC), University of Minnesota, Minneapolis, MN.
95. NEOGI, T. Asymptomatic hyperuricemia: perhaps not so benign? **J Rheumatol**, v.35, n.5, p.734-737, 2008.
96. NICHOLLS, A.; SNAITH, M. L.; SCOTT, J. T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. **Br Med J**, v.11, p.449-51, 1973.
97. OLIVEIRA, A et al. The impact of serum uric acid on the diagnostic of metabolic syndrome in apparently healthy Brazilian middle-aged men. **Nutricion Hospitalaria**, v.30, n.3, p. 562-569, 2014.
98. OPARIL, S.; ZAMAN, M. A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of hypertension. **Ann Intern Med.**, v.139, p.761-76, 2003.

99. PARK, K. Y et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v.15, n.5, 2016.
100. PARK, Y. K.; YETLEY, E. A. Intakes and food sources of fructose in the United States. **Am J Clin Nutr.**, v.58, n.5, p.737S-747S, 1993.
101. PERHEENTUPA, J.; RAIVIO, K. Fructose-induced hyperuricaemia. **Lancet.**, v.2, p.528-531, 1967.
102. PUIG, J. G.; FOX, I. H. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. **J Clin Invest.**, v.74, n.3, p.936-41, 1984.
103. QIN, T. et al. Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, p.1-11, 2016.
104. RAYNER, B. L. et al. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. **Am J Hypertens.**, v.19, p.208-213, 2006.
105. RHO, Y. H.; ZHU, Y.; CHOI, H. K. The epidemiology of uric acid and fructose. **Semin Nephrol**, v.31, p.410-9, 2011.
106. RIVERA, J. A. et al. Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana. **Salud Publica Mex.**, v.50, n.2, p.173-195, 2008.
107. RODRIGUES, S. R. et al. Distribuição por gênero de ácido úrico sérico e fatores de risco cardiovascular: Estudo populacional. **Arq Bras Cardiol**, v.98, n.1, p.13-21, 2012.
108. ROUBENOFF, R. et al. Incidence and risk factors for gout in white men. **JAMA**, v.266, p.3004-7, 1991.
109. SCHMIDT, M. I. et al. Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Int J Epidemiol**, v.44, n.1, p.68-75, 2015.
110. SCHMIDT, M. I. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. Saúde no Brasil 4. **The Lancet**, p. 61-74, 2011.

111. SCHULZE, M. B. et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. **JAMA**, v.292, p.927-34, 2004a.
112. SCHULZE, M. B. et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. **Am J Clin Nutr**, v.80, p.348-356, 2004b.
113. SINGH, J. A.; REDDY, S. G.; KUNDUKULAM, J. Risk Factors for Gout and Prevention: A Systematic Review of the Literature. **Curr Opin Rheumatol**, v.23, n.2, p.192-202, 2011.
114. SOLETSKY, B.; FEIG, D. I. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. **Hypertension**, v.60, p.1148-1156, 2012.
115. SPSS for Windows - **Statistical Package for the Social Sciences**– SPSS 18.0 User's Guide. Chicago, USA, 2007.
116. SUMINO, H. et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. **Lancet**, v.354, n. 9179, p650, 1999.
117. SUN, S. Z. et al. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. **Nutr Metab (Lond)**, v.7, n.16, p.1-12, 2010.
118. TAPPY, L.; LE, K. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. **Physiol Rev.**, v.90, n.1, p.23-46, 2010.
119. TAIN, Y. L.; CHAIN, J. Y. H.; HSU, C. N. Maternal Fructose Intake Affects Transcriptome Changes and Programmed Hypertension in Offspring in Later Life. **Nutrients**, v.8, n.12, 2016.
120. TERKELTAUB, R. A. Clinical practice. Gout. **N Engl J Med.**, v.369, p.1647-55, 2003.
121. THOMPSON, F. E. et al. Interrelationships of added sugars intake, socioeconomic status, and race/ethnicity in adults in the United States: National Health Interview Survey, 2005. **J Am Diet Assoc.**, v.109, n.8, p.1376-83, 2009.
122. TOPPING, D. L.; MAYES, P. A. The concentrations of fructose, glucose and lactate in the splanchnic blood vessels of rats absorbing fructose. **Nutr Metab**, v.13, p.331-8, 1971.

123. TSAI, C. W. et al. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. **PLoS One**, v.12, n.1, p.1-16, 2017.
124. VARTANIAN, L. R.; SCHWARTZ, M. B.; BROWNELL, K. D. Effects of Soft Drink Consumption on Nutrition and Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Am J Public Health.**, v.97, n.4, p.667-675, 2007.
125. VELASQUEZ-MELÉNDEZ, J. G. et al. Sweetened Soft Drinks Consumption is associated to Metabolic Syndrome: Cross-Sectional Analysis from the Brazilian Longitudinal Study Of Adult Health (ELSA-Brasil). **Journal of the American College of Nutrition**, v.0, n.1, p.1-9, 2016.
126. VERDECCHIA, P. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. **Hypertension.**, v.36, n.6, p.1072-8, 2000.
127. VERONESE, F. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 52, n. 12, p. 1747-1754, 2014.
128. WANG, D. D. et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. **J Nutr**, v.142, p.916-923, 2012.
129. WANG, J. et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **PLoS ONE**, v.9, n.12, p. e114259, 2014.
130. WANG, Y. M.; VAN EYS, J. Nutritional significance of fructose and sugar alcohols. **Ann Rev Nutr.**, v.1, p.437-75, 1981.
131. WEN, C. P. et al. Is high serum uric acid a risk marker or target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. **Am J Kidney Dis**, v.56, n.2, p.273-288, 2010.
132. WIJK, B. P. et al. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. **Am J Hypertens.**, v.23, n.8, p.845-51, 2010.
133. WILLETT, W. C. **Nutritional epidemiology**. 2. ed. New York: Oxford University Press; 1998.

134. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Defining the problem of overweight and obesity.** In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; p. 241-3. 2000a.
135. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control.** WHO: Geneva, 2011.
136. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Waist circumference and waist: hip ratio.** In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; p. 9-11. 2000b.
137. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases.** Geneva, 2003. 160 p.
138. WU, T. et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. **Am J Clin Nutr.**, v.80, p.1042-1049, 2004.
139. WU, X. W. et al. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. **Proc Natl Acad Sci**, v.86, p.9412-6, 1989.
140. WU, X. W. et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. **J Mol Evol.**, v.34, p.78-84, 1992.
141. XU, X. et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **BMC Nephrol.**, v.18, n.27, p.1-14, 2017.
142. YOO, T. W. et al: Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. **Circ J.**, v.69, n.8, p.928-33, 2005.
143. YU, K.H. et al. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. **Semin Arthritis Rheum.**, v.37, n.4, p.243-50, 2008.
144. ZANOCCO, J.A. et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. **Nephron extra**, v. 2, n. 1, p. 293-302, 2012.

145. ZGAGA, L. et al. The Association of Dietary Intake of Purine-Rich Vegetables, Sugar-Sweetened Beverages and Dairy with Plasma Urate, in a Cross-Sectional Study. **PLoS ONE**, v.7, n.6, p.e38123, 2012.
146. ZHAO, M. et al. In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects. **J Agric Food Chem.**, v.62, n.31, p.7771-8, 2014.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O Elsa Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O Elsa Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Salvador, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal da Bahia, sob a coordenação do Instituto de Saúde Coletiva.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do Elsa Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

1 Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação Elsa (CI-ES), situado na Av. Marechal Campos nº 1468, Maruípe. No CI-ES o/a Sr/a. fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais, serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição).

O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho. A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-BA a cada três anos.

2 Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFES e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do *website* oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-ES forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital das Clínicas da UFES.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a

Sr/a. pode procurar o coordenador do ELSA Brasil no Espírito Santo, Professor José Geraldo Mill, vinculado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, do Centro de Ciências da Saúde, no seguinte endereço: Av. Marechal Campos, 1468, Campus de Maruípe, Maruípe, Vitória/ES; telefones (27) 3335-7335 ou 3335-7399.

O Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde pode ser contatado pelo seguinte telefone: (27) 3335-7504.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa Elsa Brasil.



Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Serviço Médico Universitário Rubem Brasil Soares e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo.

Sim **Não**

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Código do/a entrevistador/a no CI-ES.....

Assinatura: _____

ANEXO C – Cartas de Aprovações dos Comitês de Ética

Fls. n.º 109
Rubrica f

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

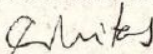
Fls. nº 110
 Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
 Secretária Executiva da
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria
 Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565
 Cidade Universitária São Paulo
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS



Fis. nº 99/0
 Rubrica [assinatura]

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo(a)}. Sr^{ta}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
 Superintendência
 Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa “*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA*” –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-
 06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que **o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulni da Costa
 Coordenadora
 Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"
Protocolo CEP: 343/06
Pesquisador Responsável: Dora Chor
Instituição: ENSP
Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde


Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**"

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**", bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro Biomédico / UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

pi 
Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194

Versão do Projeto: 15/05/2006

Versão do TCLE: 15/05/2006

Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT

ALVARO VIGO

BRUCE BARTOLOW DUNCAN

FLAVIO DANNI FUCHS

MURILO FOPPA

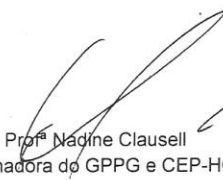
SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS

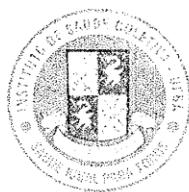
SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

VILMA SOUSA SANTANA

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia

APÊNDICE - Manuscrito

Manuscrito a ser submetido à BMC Public Health

Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: Cross-sectional analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

ABSTRACT

Introduction: The secular trend of hyperuricemia coincides with the substantial increase in the consumption of sugar-sweetened beverages. Recent studies, particularly in high-income countries, show that the consumption of soft drinks and fructose is associated with elevated levels of serum uric acid. The aim of this study was to evaluate the association between the consumption of soft drinks, dietary fructose and unsweetened, nonprocessed fruit juices with hyperuricemia in Brazilian adults.

Methods: We performed a cross-sectional analysis of baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Of the 15,105 participants (35-74 years old) at baseline, data were analysed from 7,173 (both sexes), after excluding those who reported taking medications for gout, hypertension and diabetes, previous bariatric surgery, implausible caloric consumption, extremes of body mass index and those who reported consuming diet soft drinks. The explanatory variables were the consumption of soft drinks, fruit juice and fructose. Information on dietary intake was estimated using a validated semi-quantitative food frequency questionnaire. The outcomes were hyperuricemia (uric acid >7.0 mg/dL in men and >6.0 mg/dL in women) and the uric acid concentration in serum. Regression models were tested, and a significance level of 5% was adopted.

Results: In men, after adjusting for confounding variables, the daily consumption of a portion of soft drink / day (250 mL) almost doubled the chance of hyperuricemia (OR = 1.89, 95% confidence interval [CI] 1.39-2.57) with a linear trend. In women, the consumption of ≥ 0.1 to < 1.0 soft drink / day was associated with a higher chance of

hyperuricemia (OR = 1.61, 95% CI 1.18-2.18), but there was not a linear trend. High fructose consumption in men (OR = 1.30, 95% CI 1.00-1.68) and moderate (OR = 1.48, 95% CI 1.03-2.14) and high consumption (OR = 1.47, 95% CI 1.00- 2.20) in women were associated with hyperuricemia. All categories of soft drinks consumption were linearly associated with increased serum uric acid levels.

Conclusion: Our findings suggest that the consumption of soft drinks and dietary fructose is positively associated with a higher chance of hyperuricemia and higher uric acid levels in Brazilian adults.

Keywords: Sugar-sweetened Soft Drinks Intake, Fruit and Vegetable Juices, Fructose, Uric Acid, Hyperuricemia.

INTRODUCTION

A shift in dietary patterns has occurred in recent decades in several populations, including in Brazil, where a household survey reported an increase in the consumption of industrialized products [1]. In fact, sugar-sweetened soft drink consumption increased 400% in Brazilian metropolitan areas from 1974-1975 to 2002-2003, corresponding to an increase of 0.4% to 2.1% of the total calories consumed daily [2]. According to the nationwide household survey (2008/09), the average consumption of these beverages in Brazilian adults was approximately 100 mL/day [3]. This scenario is worrying because the high consumption of soft drinks represents an important source of sugar, and it adds a significant amount of fructose to the diet. In addition, the high consumption of soft drinks is associated with an increased prevalence of weight gain, obesity and metabolic changes [4,5].

One of these changes is hyperuricemia, which is characterized by sustained elevation of serum uric acid levels [6], a factor responsible for gout, the most common inflammatory arthritis in men [7]. Increasing trends of hyperuricemia have been observed in several populations [8]. There is evidence of an association between hyperuricemia and metabolic [9] and cardiovascular diseases, such as arterial hypertension [10]. In Brazil, a population-based study in individuals aged 25 to 64 years found a hyperuricemia prevalence of 13.2% [11], which is lower than that observed in the United States, where a prevalence of 18% was reported in NHANES III [6].

The consumption of meat, seafood and alcohol has traditionally been considered an important risk factor for uric acid increase [12,13]. By contrast, dairy products, coffee, and foods rich in vitamin C exhibit protective action for hyperuricemia [14,15,16]. Although there is evidence that diet plays an important role in the development of hyperuricemia, the association with other dietary factors remains under investigation. Epidemiological studies in adult populations in the United States, Korea and Mexico have found an association between the consumption of soft drinks and hyperuricemia [17,18,19]. However, the results are discordant in relation to fructose and fruit juices [6, 14].

Studies of secular trends of increased hyperuricemia correlate with the increased consumption of sweetened beverages and fructose [8], which is supported by the role of fructose in lipid metabolism of the liver and of uric acid production [20]. Thus, uric acid production is positively regulated by fructose, unlike glucose and other monosaccharides [20]. Satiety and association with diseases do not differ with the type of sweetener used in the manufacturing of beverages, whether sucrose or corn syrup [21]. In Brazil, soft drinks are sweetened with sugar cane sucrose (50% glucose and 50% fructose) at a concentration of 8 to 11 g per 100 mL, whereas corn syrup (45% glucose and 55% fructose) has been used in the United States since 1967 with this same purpose [22, 23].

The relationship between hyperuricemia, sweetened beverages and dietary fructose is not fully understood, and much of the research on sweetened beverage consumption and its health impact has focused on high-income countries. To date, no study has addressed this issue in the Brazilian population. Our objective was to verify whether there is an association between the consumption of sugar-sweetened soft drinks, fructose and unsweetened beverages (natural fruit juices) and the prevalence of hyperuricemia in the participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).

METHODS

This cross-sectional study was conducted with ELSA-Brasil baseline data (2008-2010). The cohort consisted of 15,105 active and retired civil servants aged 35–74 years old from six higher education institutions located in six Brazilian states (São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro and Espírito Santo). The main objective of this study was to investigate the determinants and incidence of chronic diseases in the Brazilian population, with a primary focus on diabetes and cardiovascular diseases. The general characteristics of the cohort were previously published [24].

A previously validated, comprehensive set of questionnaires, clinical measurements and laboratory tests was carried out. Food intake was investigated by a Food Frequency Questionnaire (FFQ). Socio-demographic data, self-reported health and life habits were also obtained during the interview. Body mass index (BMI) was calculated as body weight divided by height squared (kg/m^2). We excluded participants who reported using allopurinol ($n = 155$), antihypertensive medicine ($n = 4284$) and antidiabetic medicine ($n = 405$) and participants who had previously submitted to bariatric surgery ($n = 83$). Those who presented an implausible daily caloric intake ($<500 \text{ kcal} / \text{day}$ or $> 6000 \text{ kcal} / \text{day}$) ($n = 299$) or who consumed dietary soft drinks ($n = 2,122$) were also excluded. Finally, those with a BMI $<18.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ or $\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$ ($n = 230$) and those with missing data of potentially confounding variables ($n = 354$) were excluded. The final sample consisted of 7,123 participants (figure 1).

General information on gauging and clinical exams can be found elsewhere [25]. Socio-demographic data (sex, age, income and schooling) and lifestyle (smoking, physical activity and alcohol consumption) were collected through a face-to-face interview using a standardized questionnaire [26].

Food intake was obtained through an FFQ that was developed and validated in the target population [27]. The FFQ of ELSA-Brasil is a semi-quantitative questionnaire composed of 114 items, whose objective is to evaluate habitual consumption in the last 12 months. The daily intake of nutrients and calories was estimated using the Nutrition Data System for Research (NDSR) software. The extreme values of consumption (above the 99th percentile) were replaced by the exact 99th percentile. In addition, when the participant voluntarily mentioned the seasonal consumption of some item / food or drink, the total amount of daily consumption of this food was multiplied by 0.25.

Regarding drinks, the participants were asked about their consumption (yes/no) and the frequency of consumption of a portion (equivalent to 250 mL). The participants were then grouped according to their daily intake of sugar-sweetened soft drinks: 0 portions / day, <0.1 portions / day, ≥ 0.1 to <1 portion / day and ≥ 1 portion / day. The

same daily cut-off points were used for nonprocessed fruit juices. The total fructose in the diet was analysed in quartiles of consumption (g / day).

Blood samples were obtained when the participants were fasting and were quickly processed to obtain serum, which was stored locally at -80°C until being sent to the Central Laboratory of ELSA-Brasil (São Paulo) for the determination of analytes [28]. Serum uric acid was determined by the Uricase (colorimetric enzyme) method (ADVIA 1200 Siemens, USA) and serum creatinine by the Jaffe method (ADVIA 1200 Siemens, USA), after the application of a conversion factor [29]. Hyperuricemia was defined as serum uric acid > 7.0 mg / dL in men and > 6.0 mg / dL in women [30]. To assess renal function, the glomerular filtration rate (GFR) (mL / min / 1.73 m²) was calculated according to the CKD-EPI equation [31], but no correction by race was implemented, according to validation studies for the Brazilian population [32, 33].

Body measurements (weight, height and waist circumference) were measured according to standard procedures. The cut-off points used to assess waist circumference (WC) were those recommended by the WHO [34]. Physical activity was estimated from the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) long version, in the domains of leisure physical activity in free time and physical activity of displacement [35], and was categorized as low, moderate and high.

Potentially confounding variables were divided into the following categories: age (35-55, 45-54, 55-64 and 65-74 years), education (higher, average, fundamental), per capita income (in reais), smoking (non-smoker, former smoker and smoker), consumption of alcohol (never used, ex-user and user), daily fruit consumption (yes / no), daily vegetable consumption (yes / no), use of vitamin supplements (yes / no), menopause (yes / no), hormone replacement therapy (yes / no) and waist circumference (adequate / inadequate). The mean daily consumption of calories (quartis), meat and seafood (g / day), milk and dairy products (g / day), vitamin C (mg / day) and GFR (mL/min/ 1.73 m²) was also assessed. Waist circumference was used as an adjustment instead of BMI because it is a commonly used method to assess visceral adiposity [36]. Thus, the accumulation of visceral fat, rather than subcutaneous fat, is associated with hyperuricemia in patients with primary gout [37].

Exploratory analyses by sex and evaluating the relationship between hyperuricemia and socio-demographic variables, life habits, self-reported health and food consumption were performed. Stratification by sex was justified by the presence of interaction on the association between outcome and exposure variables. To test the significant differences between the groups, we used Student's t tests for the continuous variables and the chi-square test for the categorical variables. Sex-stratified multivariate logistic regression models were used to estimate the parameters of association between the consumption of sugar-sweetened soft drinks, fruit juices, dietary fructose and hyperuricemia, after adjusting for potentially confounding variables (odds ratio and 95% confidence intervals [CI]). Model 1 included the sociodemographic variables age, sex, schooling and per capita income. Model 2 included the variables of model 1, in addition to smoking, physical activity, alcohol use, waist circumference and GFR. Model 3 included the variables of models 1 and 2 in addition to caloric intake, daily consumption of fruits and vegetables, consumption of meat, fish and seafood, milk and dairy products, vitamin C intake, coffee consumption and the use of vitamin supplements. For women, model 3 was further adjusted for menopause and the current use of hormone therapy.

Multiple linear regression models adjusted for the same covariates (models 1, 2 and 3) were also performed to verify the associations between the consumption of soft drinks, nonprocessed fruit juice and fructose and the serum levels of serum uric acid. In both models, a linear trend test (likelihood ratio test) was performed.

To isolate the effect of the addition of sucrose in sugar-sweetened soft drinks, which is responsible for metabolic effects, the analyses were repeated using unsweetened, nonprocessed fruit juice as the main exposure variable. Total dietary fructose (g / day) was also analysed.

The data were processed and analysed using Stata statistical software, version 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The level of significance was set at $p < 0.05$. ELSA-Brasil was approved in the Research Ethics Committees of each participating institution. All participants signed an informed consent term.

RESULTS

In this analysis, 7,173 participants (46.4% men) from the ELSA-Brasil baseline were included; their general characteristics are described in table 1. The mean age was 50 ± 8.4 years, and most participants had higher education. The mean serum uric acid level was 6.3 ± 1.3 mg / dL in men and 4.5 ± 1.0 mg / dL in women ($p < 0.001$). The prevalence of hyperuricemia was 17.3% ($n = 1242$), corresponding to 27.3% in males and 8.7% in females ($p < 0.001$). Most of the characteristics evaluated differed between men and women, including age, income, schooling, smoking, alcohol use, physical activity, waist circumference, and vitamin / mineral supplement use. Men reported consuming an average of 45 ± 82 kcal / day from soft drinks, whereas women reported 22 ± 56 kcal / day ($p < 0.001$). The consumption of soft drinks was higher in males than in females ($p < 0.001$), whereas that of fruit juices was higher in females ($p = 0.050$). Other variables of food consumption, including daily consumption of fruits and vegetables, meat, fish and seafood, dairy products, fructose and total daily calories, were also significantly different between the sexes.

Table 2 shows the demographic and clinical characteristics of men and women with normal or elevated uric acid levels. The frequency of hyperuricemia was relatively stable as age increased in men, but it was markedly increased in women. Alcohol consumption increased the frequency of hyperuricemia in men, whereas this habit hardly affected women. According to the dietary habit analysis, the consumption of fruits and vegetables was largely independent of the presence or absence of hyperuricemia. However, both men and women with hyperuricemia consumed smaller amounts of dairy products ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). Higher consumption of meat, coffee and sugar-sweetened soft drinks was also observed in men who had hyperuricemia ($p = 0.005$, $p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively), whereas women with the same condition had a higher consumption of fish and seafood ($p = 0.004$) and total daily fructose ($p = 0.004$).

The results of the multiple logistic regression analysis showed a positive association between sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption and the presence of hyperuricemia in men (Table 3). In this group, all categories of sugar-sweetened soft

drink consumption were associated with a higher probability of hyperuricemia compared to non-consumers. Even after adjustment for socio-demographic variables, life habits, health and food consumption, positive associations remained. After adjustment, the daily consumption of a portion of sugar-sweetened soft drinks (250 mL) almost doubled the occurrence of hyperuricemia (OR = 1.89, 95% CI, 1.39-2.57); there was also a dose-response gradient. In women, however, the consumption of ≥ 0.1 to < 1.0 servings of sugar-sweetened soft drinks / day was associated with a higher chance of hyperuricemia (OR = 1.61, 95% CI, 1.18-2.18), but without a dose-response gradient. Regarding fructose, the highest quartile of consumption in men (OR = 1.30, 95% CI 1.00-1.68) and the third and fourth quartiles of consumption in women (OR = 1.48, 95% CI, 1.03-2.14; OR = 1.47, 95% CI, 1.00-2.20, respectively) were positively associated with the presence of hyperuricemia after adjustment. However, the dose-response was only observed in men. Conversely, the consumption of fruit juice was not associated with hyperuricemia.

The multivariate linear regression analysis results evaluating the effects of the consumption of sugar-sweetened soft drinks, fruit juice and fructose on serum uric acid levels are presented in table 8. In the adjusted model, all categories of the consumption of soft drinks were associated with uric acid in both men and women. There was an average increase of 0.11 mg / dL of uric acid in men who consumed > 0 to < 0.1 servings of sugar-sweetened soft drinks / day compared to non-consumers; (P < 0.001); in those who consumed > 1.0 servings per day, the increase was 0.30 mg / dL (p < 0.001). In women with the same ranges, the mean increase was 0.08 mg / dL, 0.12 mg / dL and 0.15 mg / dL (p = 0.013), respectively. After adjusting for all confounding variables, the uric acid levels in men who were in the highest quartile of daily fructose consumption were shown to increase by an average of 0.20 mg / dL (p = 0.022). For women, no association was found. The consumption of fruit juice was not statistically associated with serum uric acid levels.

DISCUSSION

According to our results, both men and women with a greater consumption of sugar-sweetened soft drinks had a greater chance of hyperuricemia compared to those who reported not consuming these drinks, even after adjusting for sociodemographic variables, life habits, self-reported health and food consumption. In addition, the results show a dose-response gradient between sugar-sweetened soft drink consumption and hyperuricemia in men, a tendency that was not observed in women. The consumption of sugar-sweetened soft drinks was also linearly associated with serum uric acid levels in both men and women. In addition, the consumption of dietary fructose in the upper quartile was associated with uric acid levels and hyperuricemia in men with a dose-response gradient, whereas the third and fourth quartiles of consumption were associated with hyperuricemia in women, but without a dose-response gradient. By contrast, fruit juice was not associated with uric acid levels and a higher chance of hyperuricemia. According to our knowledge, this study is the first to report an association between sugar-sweetened soft drink intake, total dietary fructose and hyperuricemia in a sample of the Brazilian population.

The positive association between sugar-sweetened soft drink consumption and increased serum uric acid levels is supported by several studies [6,17,18,19]. In the present study, the chance of hyperuricemia increased significantly with the ingestion of a portion / day of sugar-sweetened soft drinks, resulting in an 89% increase in the chance of developing hyperuricemia in men; in women, consuming ≥ 0.1 to < 1 servings / day increased the chance of hyperuricemia by 61% compared to non-consumers. A similar result was found in the Mexican population: the chance of hyperuricemia increased significantly by 129% in men with an intake of 3 portions / day of sugar-sweetened beverages and by 35% in women compared to participants who consumed less than 0,5 servings / day of sugar-sweetened beverages [19]. Despite a study by Zgaga et al. (2012) [14] in Scotland that found a positive association between sweetened beverage consumption and serum uric acid, there was no association with fructose intake. This may be possible by the fact that fructose exerts beneficial effects at low doses and adverse effects only at higher

doses [39]. However, our data corroborate with epidemiological studies conducted in the United States [6, 40].

Differences in the prevalence of hyperuricemia by sex (27.3% in men and 8.7% in women) seem to be explained by the metabolic responses produced by female sex hormones. Studies show that oestrogen therapy in transsexual men reduces plasma uric acid and increases uric acid in urine, suggesting that oestrogen stimulates the renal clearance of urate [38]. Our results, which showed no dose-response gradient in the chance of hyperuricemia between the groups of soft drink intake and total fructose in women, can be explained by the relatively lower consumption of sugar-sweetened soft drinks and fructose among women compared to men.

The mean difference in serum uric acid levels between extreme categories of sugar-sweetened soft drinks consumption was estimated at 0.20 mg / dL in men, which is consistent with results from other studies [6,18]; moreover, it appears to support an association with prevalent hyperuricemia and a probable contribution to a risk of gout [41]. Prospective analyses have shown that elevations in serum uric acid from the consumption of sugar-sweetened soft drinks contribute to an increased risk of gout in men and women [6, 40]. The association between the consumption of more than one portion of sugar-sweetened soft drinks per day and the chance of developing hyperuricemia was identified in the cross-sectional analysis [42], but the longitudinal analysis did not confirm these findings.

Fruits and fruit juices are considered a source of fructose, fiber and antioxidants, such as carotenoids and vitamin C, the latter of which has a uricosuric effect [43]. A randomized clinical trial showed that 500 mg / day of vitamin C supplementation reduced serum uric acid levels by 1.5 mg / dL [44]. Although some studies have found an association between fruit juice and high uric acid levels [6, 41], there was no greater chance of developing hyperuricemia with the increased intake of fruit juice in the present study. Similar results were reported by GAO et al. (2007) [17], who used data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. This fact can be explained by the relatively low consumption among participants and

the availability of vitamin C and fiber in fruit juice to compensate for the deleterious effects of fructose.

Studies on the implications of the type of sugar used to sweeten soft drinks (corn syrup or sucrose) have focused on the metabolism of fructose. Fructose is the only carbohydrate that has a direct effect on the metabolism of uric acid. There is strong evidence that fructose in the liver increases the degradation of adenosine triphosphate (ATP) to adenosine monophosphate (AMP), a precursor of uric acid. During its metabolism, phosphorylation by the enzyme fructose kinase results in fructose-1-phosphate (F1P). As a result, overloading this metabolic pathway may produce ATP depletion and inhibit adenosine diphosphate (ADP) phosphorylation, resulting in a lack of inorganic phosphate (Pi). Consequently, F1P is sequestered, and the ADP produced during this metabolic cycle is converted to AMP by adenylate kinase, which can also serve as a substrate for the production of uric acid. In addition, the depletion of ATP and Pi decreases feedback inhibition for uric acid generation. Experimental studies in humans and animals show a short-term increase in uric acid concentrations with the ingestion or perfusion of fructose [20, 45]. Other metabolic abnormalities induced by fructose seem to stimulate the synthesis of long chain fatty acids and lead to hypertriglyceridemia and insulin resistance [46]. Both conditions have been associated with elevated serum uric acid levels [47].

The consumption of sugar-sweetened soft drinks in the country has increased considerably in recent decades. Therefore, these findings are important for public health since hyperuricemia has been associated with the development of various diseases and health conditions such as hypertension, obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases [9,10,48]. A Brazilian study identified an average soft drinks consumption of 100 mL / day in adults [3], similar to that found in this study. The caloric contribution of soft drinks to the diet of ELSA-Brasil participants was estimated at 2% (data not shown in the table), according to survey data representative of the Brazilian population [49], which is less than that observed in the United States [50]. Notably, the increase in the consumption of soft drinks in Brazil can be attributed to the growth of the food processing industry in parallel with the expansion of supermarkets, [49] ineffective legislation and supervision, low marketing

costs and extensive marketing [51]. Since the consumption of soft drinks represents a modifiable component of the diet and fructose is an independent risk factor for chronic diseases [52], a decrease in consumption may have a significant impact on reducing negative cardiometabolic outcomes.

Some limitations of this work deserve attention. The transversal design limits the attribution of a causal relation of the associations due to a lack of temporality. However, the biological plausibility of the relationship between the high consumption of sugar-sweetened soft drinks, dietary fructose and hyperuricemia, and finally, the dose-response of this association, at least in men, was moderated by the low possibility of reverse causality (the participants were not aware of having hyperuricemia).

In addition, the limitation of the instrument used (FFQ) for food consumption assessment is highlighted, due to the possibility of caloric overestimation. This problem is often reported, but it is possible to minimize it with greater quality control in data collection, as previously mentioned. In addition, participants who reported implausible ingestion values were also excluded. However, the methodological aspects of this study strengthen the validity of the results. Serum uric acid is a biological measure, and although there is no consensus regarding the cut-off values for hyperuricemia, the criterion adopted in this study approached the 90th percentile of the normal distribution curve. It is the first epidemiological study that identified the role of soft drinks consumption and dietary fructose in uric acid metabolism in the Brazilian population. Because the statistical analysis in our study was stratified by sex, it was possible to consider biological and lifestyle differences. It is important to highlight the exclusion of participants with type 2 diabetes and those who reported the consumption of diet soft drinks because they could have received medical advice and were advised to follow a restrictive sucrose diet. In this way, inclusion in the study could underestimate the results found. The standardization of routines and consolidated procedures for conducting the interview, measurement of anthropometric and biochemical measures, and periodic training in all research centres are also strengths of this study.

CONCLUSION

Our data showed that the consumption of sugar-sweetened soft drinks and dietary fructose may raise the serum uric acid level and increase the chance of developing hyperuricemia in Brazilian adults, although there was a discrepancy between a growing linear tendency and sex. The search for strategies to reduce or slow the expansion of the consumption of industrialized products today is essential since the high consumption of sugar-sweetened soft drinks is a public health problem in several populations, in addition to highlighting the necessity of routine dosage of serum uric acid in the clinical practice. New intersectoral health policies and strategies, including in the food and commerce industry, should discourage the consumption of such beverages and emphasize the adoption of a healthy lifestyle. We understand that measures are necessary at different levels, such as a tax increase on the volume of purchases of sugar-sweetened soft drinks and food and nutritional education actions. Finally, longitudinal studies with larger populations and in different ethnic groups are necessary to confirm the clinical significance of the association between the intake of sugar-sweetened soft drinks, dietary fructose and hyperuricemia.

FUNDING

The study is supported by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and Ministry of Science, Technology and Innovation (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos), grant nos. 01 06 0010.00, 01 06 0212.00, 01 06 0300.00, 01 06 0278.00, 01 06 0115.00, and 01 06 0071.00 and CNPq (the National Council for Scientific and Technological Development).

REFERENCES

1. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
2. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NS, Monteiro CA. Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974– 2003). *Rev Saude Publica*. 2005; 39(4):530-540.
3. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008–2009: Análise do Dietary intake pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
4. Vartanian LR, Schwartz B, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2007;97(4):667-675.
5. Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev*. 2013; 14(8):606-619.
6. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008; 15;59(1):109-16.
7. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991;266(21):3004-7.
8. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011; 31(5):410-9.
9. Changgui L, Ming-Chia H, Shun-Jen C. Metabolic syndrome, diabetes and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013, 25(2):210-6.
10. Qin T, Zhou X, Wang J, Wu X, Li Y, Wang L, et al. Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016; (12); 1191–1294.
11. Rodrigues SL, Baldo MP, Capingana P, Magalhães P, Dantas EM, Molina MCB et al. Gender Distribution of Serum Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors: Population Based Study. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012;98(1):13-21.

12. Choi HK, 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.* 2005; 52(1):283-9.
13. Yu KH, See LC, Huang YC, Yang CH, Sun JH: Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):243-250.
14. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, et al. The Association of Dietary Intake of Purine-Rich Vegetables, Sugar-Sweetened Beverages and Dairy with Plasma Urate, in a Cross-Sectional Study. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e38123.
15. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(4): 922–927.
16. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009; 169(5):502-7.
17. Gao X, Qi L, Qiao N, Choi HK, Curhan G, Tucker KL, Ascherio A. Intake of Added Sugar and Sugar-Sweetened Drink and Serum Uric Acid Concentration in US Men and Women. *Hypertension.* 2007; 50(2):306-12.
18. Bae J, Chun BY, Park PS, Choi BY, Kim MK, Shin MH, et al. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2014, 43(5):654-61.
19. Meneses-Leon J, Denova-Gutiérrez E, Castañón-Robles S, Granados-García V, Talavera JO, Rivera-Paredes B, et al. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2014; 14:445.
20. Emmerson BT. Effect of oral fructose on urate production. *Ann. Rheum. Dis.* 1974; 33(3):276-80.
21. Bray GA. How bad is fructose? *Am J Clin Nutr.* 2007;86:895–6.
22. Block G. Foods contributing to energy intake in the US: data from NHANES III and NHANES 1999-2000. *J Food Compost Anal.* 2004; 17(3-4):439-447.
23. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005; 1(2):80-6.

24. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015; 44(1):68-75.
25. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47:54-62.
26. Chor D, Alves MG, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina MCB et al. Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. *Revista de Saúde Pública*. 2013; 47:27-36.
27. Molina MCB, Bonseñor IM, Cardoso LO, Velasquez Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do questionário de frequência alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2013; 29(2):379-89.
28. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013; 4:63-71.
29. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785–95.
30. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc*. 2000;283:2404–10.
31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-12.
32. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron extra*. 2012; 2(1): 293-302.
33. Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, Carraro MA, Camargo EG, Soares AA. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014; 52(12):1747-54.

34. World Health Organization . Waist circumference and waist: hip ratio. In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; p. 9-11. 2000.
35. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Rev Bras Ativ Saude*. 2011; 6(2):6-18.
36. Filho FFR, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Yesples Associação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):230-238.
37. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Hada T. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout. *Adv Exp Med Biol*. 2000; 486:131–4.
38. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J*. 1973;1:449–51.
39. Livesey, G. Fructose ingestion: dose-dependent responses in health research. *J Nutr*. 2009; 139(6):1246S-1252S.
40. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-Rich Beverages and Risk of Gout in Women. *JAMA*. 2010; 304(20):2270-8.
41. Choi HK, Curhan, G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 339(309):1-9.
42. Bomback AS, Derebail VK, Shoham DA, Anderson CA, Steffen LM, Rosamond WD, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77:609–16.
43. Mitch WE, Johnson MW, Kirshenbaum JM, Lopez RE. Effect of large oral doses of ascorbic acid on uric acid excretion by normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;29:318–21.
44. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1843-7.
45. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism*. 1972;21(8):713-721
46. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr*. 1993; 58:754S-765S.

47. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*. 2004; 4(9):1-9.
48. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005; 2(3):e76.
49. Pereira RA, Souza AM, Duffey KJ, Sichieri R, Popkin BM. Beverage consumption in Brazil: results from the first National Dietary Survey. *Public Health Nutr*. 2015; 18:1164–1172.
50. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL: Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among US adults: 1988–1994 to 1999–2004. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89:372–81.
51. Moise N, Cifuentes E, Orozco E, Willett W. Limiting the consumption of sugar sweetened beverages in Mexico's obesogenic environment: a qualitative policy review and stakeholder analysis. *J Public Health Policy*. 2011; 32:458-475.
52. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:899–906.

Figure 1

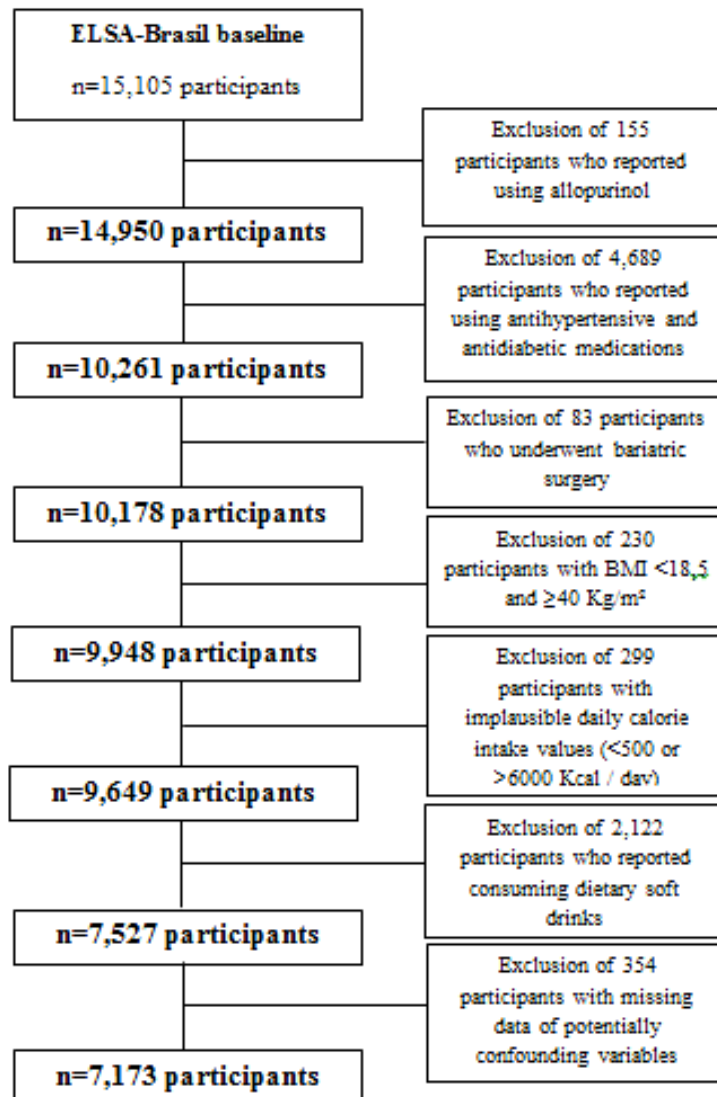


Table 1 - Baseline characteristics of participants according to sex. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continued on next page).

Variable	Male (n= 3.325)	Female (n=3.848)	p-value*
Age (years)			0.045
35 a 44	996 (30)	1064 (27.7)	
45 a 54	1418 (42.6)	1640 (46.2)	
55 a 64	707 (21.3)	912 (23.7)	
65 a 74	204 (6.1)	232 (6.0)	
Race			0.441
No white	1690 (50.8)	1948 (50.6)	
White	1635 (49.2)	1900 (49.4)	
Education			<0.001
Elementary	552 (16.6)	309(8.0)	
Middle and high school	1198 (36.0)	1447 (37.6)	
College or higher	1575 (47.4)	2092 (54.4)	
Smoking			<0.001
Non-smoker	1782 (53.6)	2442 (63.5)	
Former smoker	1009 (30.3)	887 (23.1)	
Smoker	534 (16.1)	519 (13.5)	
Alcohol consumption			<0.001
Non-drinker	145 (4.4)	551 (14.3)	
Former drinker	648 (19.5)	729 (18.9)	
Current drinker	2532 (76.2)	2568(66.7)	
Physical activity during leisure time			<0.001
Low	2476 (74.5)	3095 (80.4)	
Moderate	481 (14.5)	454 (11.8)	
High	368 (11.1)	299 (7.8)	
Waist circumference			<0.001
Adequate	1949 (58.6)	1447 (37.6)	
Inadequate	1376 (41.4)	2401 (62.4)	
Hyperuricemia			<0.001
Yes	907 (27.3)	335 (8.7)	
No	2418(72.7)	3513 (91.3)	
GFR (mL/min/1.73 m²)			0.060
<60	97 9 (2.92)	86 (2.23)	
≥60	3228 (97.08)	3762 (97.77)	
Daily intake of fruits			<0.001
Yes	1477 (43.5)	2371 (61.6)	
No	1878 (56.5)	1477 (38.4)	

Table 1 - Baseline characteristics of participants according to sex. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusion).

Variable	Male (n= 3.325)	Female (n=3.848)	p-value*
Daily intake of vegetables			<0.001
Yes	1437 (43.2)	2116 (55)	
No	1888 (56.8)	1732 (45)	
Use of vitamin supplements			<0.001
Yes	285 (8.6)	550 (14.3)	
No	3040 (91.4)	3298 (85.7)	
Age (years)	49±8.5	50±8.3	0.035
Per capita income (in reais)	1500±1244	1714±1439	<0.001
Uric acid (mg/dL)	6.3±1.3	4.5±1.0	<0.001
GFR (mL/min/1.73 m²)	86±14	89±15	<0.001
Waist circumference (cm)	92±10	84±11	<0.001
Dietary intake			
Meat intake (g/day)	205±132	157±115	<0.001
Seafood intake (g/day)	57±66	50±60	<0.001
Dairy food intake (g/day)	293±278	340±279	<0.001
Coffee intake (mL/day)	146±127	145±125	0.847
Sugar-sweetened soft drinks (mL/day)	117±212	58±145	<0.001
Fruit juice (mL/day)	44±114	50±119	0.050
Total fructose (g/day)	35±20	32±18	<0.001
Vitamin C (mg/day)	351±250	349±239	0.707
Total energy (Kcal/day)	2647±814	2123±710	<0.001

GFR = Glomerular filtration rate

Data were expressed as mean ± SD for continuous variables and n (%) for categorical variables

*P< 0.05. Calculated by Student's t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables.

Table 2 - Characteristics according to hyperuricemia status. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continued on next page).

Variable	Male (n= 3.325)			Female (n=3.848)		
	Hyperuricemia		p-value*	Hyperuricemia		p-value*
	No (n=2418)	Yes (n=907)		No (n=3513)	Yes (n=335)	
Age (years)			0.101			<0.001
35 a 44	744 (74.7)	252 (25.3)		1014 (95.3)	50 (4.7)	
45 a 54	1003 (70.7)	415 (29.3)		1507 (91.9)	133 (8.1)	
55 a 64	515 (72.8)	192 (27.2)		796 (87.3)	116 (12.7)	
65 a 74	156 (76.5)	48 (23.5)		196 (84.5)	36 (15.5)	
Race			0.311			0.385
No white	1242 (73.5)	448 (26.5)		1786 (91.7)	162 (8.3)	
White	1176 (71.9)	459 (28.1)		1727 (90.9)	173 (9.1)	
Education			0.005			<0.001
Elementary	383 (69.4)	169 (30.6)		265 (85.8)	44 (14.2)	
Middle and high school	862 (72.0)	336 (28.0)		1320 (91.2)	127 (8.8)	
College or higher	1173 (74.5)	402 (25.5)		1928 (92.9)	164 (7.8)	
Smoking			<0.001			<0.001
Non-smoker	1340 (75.2)	442 (24.8)		2267 (92.8)	175 (7.2)	
Former smoker	677 (67.1)	332 (32.9)		778 (87.7)	109 (12.3)	
Smoker	401 (75.1)	133 (24.9)		468 (90.2)	51 (9.8)	
Alcohol consumption			<0.001			0.885
Non-drinker	121 (83.4)	24 (16.6)		506 (91.8)	45 (8.2)	
Former drinker	510 (78.7)	138 (21.3)		663 (90.9)	66 (9.1)	
Current drinker	1787 (70.6)	745 (29.4)		2344 (91.3)	224 (8.7)	

Table 2 - Characteristics according to hyperuricemia status. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continued on next page).

Variable	Male (n= 3.325)			Female (n=3.848)		
	Hyperuricemia		p-value*	Hyperuricemia		p-value*
	No (n=2418)	Yes (n=907)		No (n=3513)	Yes (n=335)	
Physical activity during leisure time			0.128			0.934
Low	1779 (71.8)	697 (28.2)		2823 (91.2)	272 (8.8)	
Moderate	358 (74.4)	123 (25.6)		416 (91.6)	38 (8.4)	
High	281 (76.4)	87 (23.6)		274 (91.6)	25 (8.4)	
Waist circumference			<0.001			<0.001
Adequate	1573 (80.7)	376 (19.3)		1405 (97.1)	42 (2.9)	
Inadequate	845 (61.4)	531 (38.6)		2108 (87.8)	293 (12.2)	
GFR (mL/min/1.73 m²)			<0.001			<0.001
<60	43 (44.3)	54 (55.7)		58 (67.4)	28 (32.6)	
≥60	2375 (73.6)	853 (26.4)		3455 (91.8)	307 (8.2)	
Daily intake of fruits			0.104			0.118
Yes	1073 (74.2)	374 (25.8)		2154 (90.8)	217 (9.2)	
No	1345 (71.6)	533 (28.4)		1359 (92.0)	118 (8.0)	
Daily intake of vegetables			0.479			0.023
Yes	1036 (72.1)	401 (27.9)		1914 (90.5)	202 (9.5)	
No	1382 (73.2)	506 (26.8)		1599 (92.3)	133 (7.7)	
Use of vitamin supplements			0.224			0.042
Yes	216 (75.8)	89 (24.2)		513 (93.3)	37 (6.7)	
No	2202 (72.4)	838 (27.6)		3000 (91.0)	298 (9.0)	

Table 2 - Characteristics according to hyperuricemia status. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusion).

Variable	Male (n= 3.325)			Female (n=3.848)		
	Hyperuricemia		p-value*	Hyperuricemia		p-value*
	No (n=2418)	Yes (n=907)		No (n=3513)	Yes (n=335)	
Age (years)	49±9	50±8	0.654	49±8	53±8	<0.001
Per capita income (in reais)	1532±1270	1412±1168	0.014	1726±1439	1587±1438	0.089
Uric acid (mg/dL)	5,6±0,8	8±0,9	<0.001	4,3±0,8	6,6±0,6	<0.001
GFR (mL/min/1.73 m²)	88±14	81±15	<0.001	89±14	80±15	<0.001
Waist circumference (cm)	90±10	97±10	<0.001	83±10	94±11	<0.001
Dietary intake						
Meat intake (g/day)	201±132	215±131	0.005	168±116	165±107	0.751
Seafood intake (g/day)	57±66	59±65	0.716	49±58	59±71	0.004
Dairy food intake (g/day)	306±281	256±264	<0.001	344±279	298±265	0.004
Coffee intake (mL/day)	142±125	156±130	0.005	145±126	146±119	0.942
Sugar-sweetened soft drinks (mL/day)	110±205	140±230	<0.001	57±146	63±130	0.502
Fruit juice (mL/day)	44±116	41±107	0.464	49±119	46±116	0.593
Total fructose (g/day)	34±19	35±21	0.989	32±17	36±20	0.001
Vitamin C (mg/day)	348±245	358±260	0.293	348±239	353±229	0.742
Total energy (Kcal/day)	2643±810	2658±826	0.626	2112±706	2128±743	0.909

GFR = Glomerular filtration rate

Data were expressed as mean ± SD for continuous variables and n (%) for categorical variables

*P< 0.05. Calculated by Student's t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables.

Table 3 - Multivariate-adjusted ORs (95% CIs) of hyperuricemia according to categories of intake of sugar-sweetened soft drink, fruit juice and dietary fructose. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continued on next page).

Variable	n	Model 1	Model 2	Model 3
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Male (n= 3.325)				
Sugar-sweetened soft drinks (servings/day)				
0	933	1.00	1.00	1.00
>0 a <0,1	666	1.26 (1.00-1.60)	1.21 (1.00-1.55)	1.25 (1.00-1.60)
≥0,1 a <1	1382	1.60 (1.31-1.96)	1.54 (1.25-1.90)	1.62 (1.30-2.01)
≥1	344	1.84 (1.39-2.43)	1.74 (1.30-2.34)	1.89 (1.39-2.57)
p*		<0.001	<0.001	<0.001
Fruit juice (servings/day)				
0	2.506	1.00	1.00	1.00
>0 a <0,1	187	0.89 (0.62-1.27)	0.86 (0.60-1.25)	0.86 (0.59-1.25)
≥0,1 a ≤0,9	498	1.13 (0.90-1.41)	1.17 (0.93-1.48)	1.24 (0.97-1.57)
≥1	134	1.09 (0.73-1.62)	1.08 (0.71-1.64)	1.29 (0.84-1.98)
p*		0.604	0.452	0.441
Total fructose (g/day)				
Quartile 1	805	1.00	1.00	1.00
Quartile 2	774	0.82 (0.65-1.03)	0.81 (0.64-1.02)	0.84 (0.66-1.07)
Quartile 3	835	0.77 (0.62-0.96)	0.78 (0.62-0.98)	0.86 (0.67-1.11)
Quartile 4	911	1.04 (0.85-1.29)	1.11 (0.89-1.39)	1.30 (1.00-1.68)
p*		0.005	0.004	0.002
Female (n= 3.848)**				
Sugar-sweetened soft drinks (servings/day)				
0	1660	1.00	1.00	1.00
>0 a <0,1	1083	1.08 (0.80-1.44)	1.01 (0.74-1.37)	1.00 (0.74-1.17)
≥0,1 a <1	947	1.70 (1.28-2.26)	1.59 (1.18-2.13)	1.61 (1.18-2.18)
≥1	158	1.34 (0.74-2.41)	1.16 (0.63-2.13)	1.14 (0.61-2.13)
p*		0.142	0.090	0.080
Fruit juice (servings/day)				
0	2747	1.00	1.00	1.00
>0 a <0,1	287	0.73 (0.44-1.20)	0.77 (0.46-1.28)	0.80 (0.48-1.33)
≥0,1 a <1	666	0.81 (0.58-1.12)	0.84 (0.60-1.17)	0.87 (0.61-1.22)
≥1	148	1.00 (0.55-1.18)	0.96 (0.52-1.77)	0.91 (0.49-1.70)
p*		0.442	0.634	0.717

Table 3 - Multivariate-adjusted ORs (95% CIs) of hyperuricemia according to categories of intake of sugar-sweetened soft drink intake, fruit juice and dietary fructose. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusion).

Variable	n	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)	Model 3 OR (95% CI)
Total fructose (g/day)				
Quartile 1	988	1.00	1.00	1.00
Quartile 2	1019	1.21 (0.86-1.71)	1.26 (0.89-1.79)	1.32 (0.92-1.89)
Quartile 3	959	1.42 (1.01-1.98)	1.43 (1.01-2.02)	1.48 (1.03-2.14)
Quartile 4	882	1.48 (1.05-2.06)	1.41 (1.00-2.00)	1.47 (1.00-2.20)
p*		0.786	0.584	0.470

Portion = 250 mL / day

95% CI = 95% confidence interval; OR = odds ratio.

Model 1: Adjusted for years, education and per capita income;

Model 2: Adjusted for years, education, per capita income, smoking, physical activity, alcohol consumption, glomerular filtration rate and waist circumference;

Model 3: Adjusted for years, education, per capita income, smoking, physical activity, alcohol consumption, glomerular filtration rate, waist circumference, total energy, meat intake, seafood intake, coffee intake, dairy food intake, daily intake of fruits, daily intake of vegetables, use of vitamin supplements, Vitamin C and another beverages in the table;

*p for linear trend.

** For women, model 3 was additionally adjusted for menopause and postmenopausal hormone use.

Table 4 - Linear regression coefficients (95% CIs) between serum uric acid levels and sugar-sweetened soft drinks intake, fruit juice and total fructose. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continued on next page).

Variable	n	Model 1	Model 2	Model 3
		β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
Male (n= 3.325)				
Sugar-sweetened soft drinks (servings/day)				
0	933	0.00	0.00	0.00
>0 a <0,1	666	0.15 (0.02,0.28)	0.10 (-0.01,0.22)	0.11 (0.00,0.23)
$\geq 0,1$ a <1	1382	0.35 (0.24,0.46)	0.27 (0.17,0.38)	0.29 (0.18,0.39)
≥ 1	344	0.39 (0.22,0.55)	0.28 (0.13,0.44)	0.30 (0.15,0.46)
p*		<0.001	<0.001	<0.001
Fruit juice (servings/day)				
0	2.506	0.00	0.00	0.00
>0 a <0,1	187	-0.00 (-0.20,0.19)	-0.06 (-0.18,0.17)	0.01 (-0.17,0.19)
$\geq 0,1$ a <1	498	0.00 (-0.12,0.13)	0.03 (-0.08,0.15)	0.06 (-0.05,0.18)
≥ 1	134	0.03 (-0.19,0.26)	0.04 (-0.17,0.25)	0.14 (0.06,0.35)
p*		0.970	0.967	0.948
Total fructose (g/day)				
Quartile 1	805	0.00	0.00	0.00
Quartile 2	774	-0.01 (-0.14,0.11)	-0.00 (-0.12,0.11)	0.01 (-0.11,0.13)
Quartile 3	835	-0.03 (-0.15,0.09)	0.01 (-0.10,0.12)	0.06 (-0.06,0.18)
Quartile 4	911	0.08 (-0.04,0.20)	0.10 (-0.00,0.22)	0.20 (0.05,0.32)
p*		0.300	0.413	0.022
Female (n= 3.848)**				
Sugar-sweetened soft drinks (servings/day)				
0	1660	0.00	0.00	0.00
>0 a <0,1	1083	0.11 (0.03,0.19)	0.08 (0.01,0.16)	0.08 (0.00,0.15)
$\geq 0,1$ a <1	947	0.19 (0.11,0.27)	0.13 (0.05,0.21)	0.12 (0.04,0.20)
≥ 1	158	0.28 (0.12,0.45)	0.16 (0.00,0.31)	0.15 (0.00,0.31)
p*		<0.001	0.012	0.013
Fruit juice (servings/day)				
0	2747	0.00	0.00	0.00
>0 a <0,1	287	-0.06 (-0.16,0.03)	-0.00 (-0.09,0.08)	-0.06 (-0.18,0.04)
$\geq 0,1$ a <1	666	-0.07 (0.14,0.00)	-0.03 (-0.10,-0.03)	-0.07 (-0.15,0.00)
≥ 1	148	-0.05 (-0.16,0.05)	-0.02 (-0.13,-0.07)	-0.04 (-0.19,0.11)
p*		0.235	0.519	0.488

Table 4 - Linear regression coefficients (95% CIs) between serum uric acid levels and sugar-sweetened soft drinks intake, fruit juice and total fructose. ELSA-Brasil, 2008-2010 (conclusion).

Variable	n	Model 1	Model 2	Model 3
		β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
Total fructose (g/day)				
Quartile 1	988	0.00	0.00	0.00
Quartile 2	1019	0.01 (-0.07,0.10)	0.00 (-0.07,0.09)	0.01 (-0.06,0.10)
Quartile 3	959	0.06 (-0.02,0.15)	0.04 (-0.04,0.12)	0.05 (-0.02,0.14)
Quartile 4	882	0.07 (-0.01,0.17)	0.03 (-0.05,0.11)	0.04 (-0.06,0.13)
p*		0.873	0.806	0.667

Portion = 250 mL/day

95% CI = 95% confidence interval; β = linear regression coefficient.

Model 1: Adjusted for years, education and per capita income;

Model 2: Adjusted for years, education, per capita income, smoking, physical activity, alcohol consumption, glomerular filtration rate and waist circumference;

Model 3: Adjusted for years, education, per capita income, smoking, physical activity, alcohol consumption, glomerular filtration rate, waist circumference, total energy, meat intake, seafood intake, coffee intake, dairy food intake, daily intake of fruits, daily intake of vegetables, use of vitamin supplements, Vitamin C and another beverages in the table;

*p for linear trend.

** For women, model 3 was additionally adjusted for menopause and postmenopausal hormone use.