

**CLARA KORUKIAN FREIBERG**

**Associação entre níveis de ácido úrico sérico e o risco para  
doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nos  
participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto  
(ELSA-Brasil)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo  
2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freiberg, Clara Korukian

Associação entre níveis de ácido úrico sérico e o  
risco para doença gordurosa hepática não alcoólica  
(DHGNA) nos participantes do Estudo Longitudinal de  
Saúde do Adulto - ELSA-Brasil / Clara Korukian  
Freiberg. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de  
Concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Paulo Andrade Lotufo.

Descritores: 1.Ácido úrico sérico 2.Hepatopatia  
gordurosa não alcoólica 3.Frutose 4.Estresse  
oxidativo

USP/FM/DBD-280/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

Fernando Pessoa

“A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender.”

Clarice Lispector

## **DEDICATÓRIA**

Às minhas fontes de inspiração Alyne e Allan, meus filhos, Bruno, meu genro, e ao meu marido Carlos Alberto fonte de afeto e ternura.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus pelo dom da vida e por me fazer compreender que o caminho do bem, do bom e do belo é que nos conduzirá às grandes alturas.

Agradeço aos meus pais por me darem a formação que prima pelo conhecimento, pelas conquistas de grandes propósitos, pela resiliência e persistência em metas definidas. Por saber que todas as pedras do caminho fazem parte do processo de evolução. Onde estiverem estão tão felizes quanto eu hoje.

Ao grande amor da minha vida, Carlos Alberto, meu marido, companheiro, amor amigo que, sempre presente, me incentivou, acreditou e se orgulhou de fazer parte desta jornada.

Aos meus filhos, Alyne e Allan, razão da minha vida, pelo apoio incondicional e pela certeza que tinham, desde sempre, da minha força para encarar esse desafio.

Bruno Nicolino Cezarino, meu filho de coração, meu genro e colega de estudos, obrigado pela força, atenção e carinho nas sugestões dadas.

Aos meus irmãos Marcos Korukian e Luciana Korukian, pelo apoio.

Ao Prof. Paulo Andrade Lotufo, meu orientador, agradeço por ter me aceitado como orientanda, pela definição em conjunto do grupo de estudo, pelo tempo dedicado à minha pesquisa, pela disponibilidade nas orientações e por todos os ensinamentos compartilhados. “– Professor, participar do ELSA foi uma imensa honra, muito obrigado pela oportunidade”.

À Ana Carolina Varella a quem eu tenho muito a agradecer: pelo carinho de sempre, pela atenção incondicional, pelo aprendizado e pela incrível oportunidade de tê-la fazendo parte desta jornada. Obrigada por me remeter de volta ao tempo.

As minhas amigas Rosana Toscano Ferreira e Luciana Trindade Rezende, agradeço a força e apoio em todas as minhas angústias e por compartilhar comigo sempre os momentos mais desafiadores torcendo pela minha conquista!

Aos amigos Joya Emilie de Menezes Correia-Deur, e Tomislav Correia-Deur pela disponibilidade, apoio e importante contribuição no caminho a ser seguido.

A Profª Sandra Chemim, minha coordenadora, que acreditou que eu pudesse fazer parte deste projeto, me encaminhando ao ELSA, no Hospital Universitário (HU) como representante Centro Universitário São Camilo, sempre acreditando no meu trabalho e no meu potencial.

Aos queridos professores, aos quais tive o privilégio de ser aluna: Prof. Paulo Andrade Lotufo, Profa. Isabela Judith Benseñor, Prof. Itamar de Souza Santos e Profa. Alessandra Carvalho Goulart. Vocês sempre me inspiraram!

Aos participantes do ELSA-Brasil que tanto contribuíram para a ciência e os coordenadores do Projeto, que permitiram o acesso aos dados, viabilizaram o desenvolvimento da minha pesquisa.

A todos que, mesmo não mencionados, me emanaram boas energias e torceram por mim, o meu muito obrigado!

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### LISTA DE QUADROS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### RESUMO

### ABSTRACT

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>16</b> |
| 1.1 APRESENTAÇÃO E PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA ..... | 16        |
| <b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>   | <b>20</b> |
| 2.1. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA).....                       | 20        |
| 2.1.1. <i>Interfaces do desenvolvimento e progressão da DHGNA</i> .....         | 26        |
| 2.2. ÁCIDO ÚRICO.....   | 29        |
| 2.3. EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A DHGNA E O ÁCIDO ÚRICO SÉRICO .....        | 34        |
| 2.4. ASPECTOS NUTRICIONAIS RELACIONADOS À GÊNESE DA DHGNA.....                  | 37        |
| <b>3. HIPÓTESE .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>4. OBJETIVOS.....</b>  | <b>45</b> |
| 4.1 OBJETIVO GERAL.....   | 45        |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 45        |
| <b>5. METODOLOGIA .....</b>   | <b>46</b> |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....  | 46        |
| 5.2 COLETA DE DADOS.....  | 47        |
| 5.2.1. <i>Medidas antropométricas</i> .....                                     | 47        |
| 5.2.2. <i>Ultrassonografia do fígado</i> .....                                  | 48        |
| 5.2.3. <i>Coleta de sangue</i> .....  | 49        |
| 5.2.4. <i>Pressão arterial</i> .....  | 52        |
| 5.2.5. <i>Dados dietéticos</i> .....  | 52        |
| 5.2.6. <i>Dados socioeconômicos e culturais</i> .....                           | 54        |
| 5.2.7. <i>Atividade física</i> .....  | 54        |
| 5.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO .....  | 55        |
| 5.4. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....   | 56        |
| <b>6. RESULTADOS .....</b>  | <b>58</b> |
| <b>7. DISCUSSÃO.....</b>  | <b>67</b> |
| 7.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÁCIDO ÚRICO E DHGNA .....                                | 67        |
| 7.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE FRUTOSE, ÁCIDO ÚRICO E A DHGNA .....          | 71        |
| 7.3 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES .....  | 74        |
| <b>8. CONCLUSÃO .....</b>   | <b>75</b> |
| <b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                      | <b>76</b> |
| <b>ANEXO - CARTA DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>        | <b>86</b> |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|             |   |
|-------------|---|
| AASLD       | Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas |
| AF          | Atividade física  |
| AG          | Ácidos graxos   |
| AGL         | De ácidos graxos livres                                 |
| AISF        | Associação Italiana para o Estudo do Fígado             |
| ALT         | Alanina aminotransferase                                |
| AMP         | Adenosina monofosfato                                   |
| AMPD        | Adenosina monofosfato desaminase                        |
| ANOVA       | Análise de variância                                    |
| AST         | Aspartato aminotransferase                              |
| ATP         | Adenosina trifosfato                                    |
| AUS         | Ácido úrico sérico                                      |
| CC          | Circunferência da cintura                               |
| CHC         | Carcinoma hepatocelular                                 |
| CI          | Centro de Investigação                                  |
| CONEP       | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa                  |
| CP          | Centro de Pesquisa                                      |
| DCNT        | Doenças crônicas não transmissíveis                     |
| DCV         | Doenças cardiovasculares                                |
| DHGNA       | Doença hepática gordurosa não alcoólica                 |
| EASD        | European Association for the Study of Diabetes          |
| EASL        | European Association for the Study of the Liver         |
| EASO        | European Association for the Study of Obesity           |
| ELSA-Brasil | Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto                  |
| ER          | Retículo endoplasmático                                 |
| EUA         | Estados Unidos da América                               |
| GLUT        | Transportador de glicose                                |
| GMP         | Guanosina monofosfato                                   |
| GSH         | Glutathiona reduzida                                    |
| HDL         | <i>High density lipoprotein</i>                         |
| HOMA-IR     | Homeostatic model assessment - Insulin resistance       |
| IC          | Intervalo de confiança                                  |
| IFCC        | <i>International Federation of Clinical Chemistry</i>   |
| IL-6        | Interleucina-6 e  |
| IMC         | Índice de massa corporal                                |
| IMP         | Inosina monofosfato                                     |
| IPAQ        | International Physical Activity Questionnaire           |
| LDL-C       | Lipoproteína de baixa densidade-colesterol              |
| NAFL        | Nonalcoholic fatty liver                                |
| NAFLD       | Non-alcoholic fat liver disease                         |
| NASH        | Nonalcoholic steatohepatitis                            |
| NCEP        | Programa Nacional de Educação em Colesterol             |
| NICE        | Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados    |
| NO          | Óxido nítrico   |
| OMS         | Organização Mundial da Saúde                            |
| OR          | Odds ratio  |
| QFA         | Questionário de Frequência Alimentar                    |
| RC          | Razão de Chances  |
| RI          | Resistência a insulina                                  |

|               |  |
|---------------|--|
| RNM           | Ressonância nuclear magnética              |
| ROS           | Espécies reativas de oxigênio              |
| RR            | Risco relativo                             |
| SBH           | Sociedade Brasileira de hepatologia        |
| TCLE          | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TNF- $\alpha$ | Fator de necrose tumoral- $\alpha$         |
| VLDL          | <i>Very low density lipoprotein</i>        |
| WHO           | <i>World Health Organization</i>           |
| XO            | Xantina oxidase                            |
| $\gamma$ -GT  | Gama-glutamil transferase                  |

## LISTA DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1. Critérios de diagnóstico para doença hepática gordurosa não alcoólica de acordo com as várias diretrizes.   | 22 |
| Quadro 2. Distribuição das categorias de DHGNA segundo o nível de comprometimento hepático.   | 23 |
| Quadro 3. Valores mínimos e máximos de ácido úrico sérico, de acordo com sexo, encontrados em alguns estudos mencionados abaixo, para comparação com o presente estudo.   | 67 |
| Quadro 4. Razões de chance (após ajuste para covariáveis) para associação entre DGHNA e ácido úrico em estudos realizados em diferentes países no período de 2010 a 2020. | 70 |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Progressão da DHGNA.   | 23 |
| Figura 2. História natural da DHGNA (entre 8 e 13 anos).   | 24 |
| Figura 3. Fatores que afetam o desenvolvimento e progressão da DHGNA.  | 27 |
| Figura 4. Via Metabólica do ácido úrico.   | 30 |
| Figura 5: Reabsorção e transporte de urato no túbulo renal proximal humano para o sangue.  | 33 |
| Figura 6: Produção de ácido úrico a partir da frutose.   | 34 |
| Figure 7. Relação entre DHGNA, resistência à insulina e hiperuricemia.   | 36 |
| Figura 8: Associação entre ácido úrico sérico e NAFDL. Via metabólica.   | 36 |
| Figura 9. Tipos de testes realizados, objetivos/finalidade, metodologia utilizada e valores de referência (Fedeli et al., 2016). | 51 |
| Figura 10: Amostra final do estudo.  | 56 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1a. Características da população de acordo com quintis de ácido úrico para os homens (n=4309).                | 61 |
| Tabela 1b. Características da população de acordo com quintis de ácido úrico para as mulheres (n=6288).              | 62 |
| Tabela 2. Componentes da dieta de acordo com quintis de ácido úrico dentre homens e mulheres.                        | 63 |
| Tabela 3. Razões de chance (IC95%) para associação entre quintis de ácido úrico e DHGNA de acordo com sexo.          | 63 |
| Tabela 4a. Características dos homens (n=4309) de acordo com o consumo de frutose e o nível de ácido úrico sérico.   | 64 |
| Tabela 4b. Características das mulheres (n=6288) de acordo com o consumo de frutose e o nível de ácido úrico sérico. | 65 |
| Tabela 5. Regressão logística para a associação entre ácido úrico e DHGNA de acordo com consumo de frutose e sexo.   | 66 |

Freiberg CK. *Associação entre níveis de ácido úrico sérico e o risco para doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

## RESUMO

**Introdução:** A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está se tornando uma das principais causas de doença hepática crônica do mundo. É causada pelo acúmulo progressivo de gordura no citoplasma das células hepáticas e não pelo consumo excessivo de álcool. Sua relevância clínica decorre do fato de que, embora inicialmente benigna, a doença pode progredir lentamente de esteatose não alcoólica simples para formas mais graves. A concentração elevada de ácido úrico sérico pode desencadear a DHGNA, através da promoção do estresse oxidativo e da resistência à insulina. A ingestão de frutose tem sido associada à progressão da doença hepática devido ao seu potencial de aumentar os níveis séricos de ácido úrico (AUS). O ELSA-Brasil representa uma grande iniciativa na investigação das doenças crônicas não transmissíveis no país, proporcionando a oportunidade de verificar a associação dos níveis de AUS e o desenvolvimento da DHGNA, bem como sua associação com o consumo de frutose. **Métodos:** Os dados são provenientes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte de servidores públicos, 4.309 homens (40,6%) e 6.288 mulheres (59,4%), com idade entre 35 e 74 anos. Os participantes foram submetidos a exames antropométricos, clínicos e bioquímicos, e a presença de DHGNA foi analisada por ultrassonografia. Foram analisados 10.597 participantes, que preencheram os critérios diagnósticos para DHGNA. Todos os participantes foram classificados em quintis de níveis de AUS, e posteriormente estratificados pelo consumo de frutose. **Resultados:** A análise de regressão logística mostrou que altos níveis de ácido úrico sérico estavam associados a um risco aumentado de DHGNA para homens (OR=1,82, IC95% 1,44 - 2,30) e para mulheres, (OR=1,45, IC95% 1,18 - 1,78), mesmo após ajuste para covariáveis. Outra análise considerada foi o consumo de frutose. Para mulheres hiperuricêmicas, o consumo de frutose foi maior que em normouricêmicas (16,4% vs.13,4%  $p<0,0001$ ). Modelos de regressão logística mostraram uma chance aumentada de DHGNA entre mulheres hiperuricêmicas com maior consumo de frutose, mesmo após o ajuste (1,53, IC 95% 1,25-1,88), e nenhuma associação foi encontrada para aquelas com consumo adequado (1,34, IC 95% 0,99-1,81). Para os homens, a chance de hiperuricêmicos com consumo elevado de frutose apresentar DHGNA (1,54, IC 95% 1,23-1,94) foi maior do que aqueles com consumo adequado de frutose mesmo após ajuste (1,39, IC 95% 1,10-1,77). **Conclusão:** O estudo mostrou que existe associação entre o aumento do nível de AUS e DHGNA. O consumo elevado de frutose parece aumentar o risco de associação entre o ácido úrico e DHGNA tanto para homens, quanto para mulheres.

**Descritores:** Ácido úrico sérico, Doença hepática gordurosa não alcoólica; consumo de frutose; estresse oxidativo.

Freiberg CK. *Association between serum uric acid levels and risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at participants of the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil)* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020

## ABSTRACT

**Background:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming one of the main causes of chronic liver disease worldwide. It is a consequence of progressive deposition of fat in the cytoplasm of liver cells and not by excessive alcohol consumption. Its clinical relevance is due to its slow progress from simple non-alcoholic steatosis to more severe forms. The concentration of serum uric acid seems to trigger NAFLD, because it promotes oxidative stress and insulin resistance leading to the development of NAFLD. Fructose intake has been linked to the progression of liver disease due to its potential to increase serum uric acid levels (SUA). ELSA-Brasil represents a major initiative in the investigation of chronic non-communicable diseases in the country, this study aimed to analyze the association between SUA levels and NAFLD, on its own and in association with fructose consumption. **Methods:** The data come from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a cohort of civil servants, 4,309 men (40.6%) and 6,288 women (59.4%), aged between 35 and 74 years. The participants underwent anthropometric, clinical, and biochemical tests, and the presence of NAFLD was analyzed by ultrasound. 10,597 participants were analyzed, who fulfilled the diagnostic criteria for NAFLD. All participants were classified into quintiles of SUA levels. **Results:** Logistic regression analysis showed that hyperuricemia was associated with an increased risk of NAFLD, for men (OR=1.82, IC95% 1.44 – 2.30) and women (OR=1.45, IC95% 1.18 – 1.78), comparing Q1 with Q5 and after adjustments. Fructose consumption was higher in hyperuricemic women than in normouricemic (16.4% vs.13.4% p<0,0001). For women, logistic regression models showed a positive association between SUA and NAFLD among those with elevated fructose consumption, even after adjustment (1.53, 95% CI 1.25-1.88); and no association was found for those with adequate fructose consumption (1.34, 95% CI 0.99-1.81). For men, the association between SUA and NAFLD was higher among hyperuricemics with elevated fructose consumption (1.54, 95% CI 1.23-1.94) than those with adequate fructose consumption, even after adjustment (1.39, 95% CI 1.10-1.77). **Conclusion:** This study showed that there is an association between increased levels of SUA and NAFLD. Elevated fructose intake seems to elevate the risk of association between SUA and NAFLD, for men and women.

**Descriptors:** Serum uric acid, Non-alcoholic fatty liver disease; fructose intake; oxidative stress.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Apresentação e prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), do inglês *non-alcoholic fat liver disease* (NAFLD), está se tornando uma das principais causas de doença hepática crônica do mundo moderno.<sup>(1,2)</sup> Nos últimos anos, mostrou ainda ser a causa mais comum de doença hepática crônica no Ocidente, identificada como fator de risco emergente para o câncer primário de fígado.<sup>(3,4)</sup>

A DHGNA é causada pelo acúmulo progressivo de gordura no citoplasma das células hepáticas e não pelo consumo excessivo de álcool. Sua relevância clínica decorre do fato de que embora inicialmente benigna, a doença pode progredir lentamente de esteatose não alcoólica simples (NAFL) para esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e, posteriormente, fibrose hepática, cirrose hepática e hepatocarcinoma.<sup>(5)</sup>

A carga clínica da DHGNA não se limita apenas à morbimortalidade relacionada ao fígado, mas há evidências crescentes de que ela é uma doença multissistêmica, afetando vários órgãos extra-hepáticos e vias reguladoras. Nessas condições é importante reconhecer a doença como um importante problema de saúde pública sendo o resultado de uma interação entre vários fatores: consumo alimentar, resistência a insulina, fatores genéticos e ambientais e ainda lipotoxicidade, estresse oxidativo, citocinas que desempenham um papel promotor na evolução e progressão da doença.<sup>(6,7)</sup>

As evidências indicam que, em muitos casos, as mortes entre os pacientes com DHGNA sejam atribuíveis às doenças cardiovasculares relacionadas ao fígado.<sup>(8-14)</sup>



A DHGNA é uma condição frequentemente assintomática que pode atingir um estágio avançado antes de ser suspeitada ou diagnosticada. Sintomas como desconforto no quadrante superior direito, fadiga e letargia foram relatados em até 50% dos pacientes, mas a maioria dos pacientes com DHGNA é diagnosticada após constatar que possui hepatomegalia ou, mais comumente, achados de exames laboratoriais realizados como parte de exames de saúde de rotina.<sup>(15)</sup>

Também é uma condição clinico-patológica, associada à deposição significativa de lipídios nos hepatócitos e caracterizada por defeitos persistentes nas enzimas hepáticas.<sup>(16)</sup> Foi descrita em 1980, e o conhecimento acumulado desde então desafiou a maioria dos paradigmas que se mantinham nos cerca de 30 anos anteriores, sendo atualmente considerada uma condição sistêmica complexa e multifacetada, sugerindo um “dimorfismo sexual” que segue um curso hepático e extra-hepático variável.<sup>(13,17)</sup>

Em seus estudos, Ballestri et al.<sup>(10)</sup> verificaram uma maior incidência da DHGNA nos homens e o pior resultado nas mulheres na pós-menopausa, ou seja, o dimorfismo sexual da DHGNA. Esta revisão narrativa teve como objetivo destacar como o sexo modula o desenvolvimento e a progressão da DHGNA. O que eles mostraram foi que não apenas os homens correm um risco maior de desenvolver DHGNA, mas também alterações significativas relacionadas à idade em mulheres podem potencialmente ter significado fisiopatológico, clínico e terapêutico. A incidência de DHGNA em mulheres em função do status reprodutivo mostrou ser maior em mulheres na menopausa (7,5%) e pós-menopausa (6,1%) em comparação com mulheres na pré-menopausa (3,5%).

Na população em geral, a prevalência da DHGNA varia de 6,3% a 51%, relacionada às diferentes populações / etnias consideradas, bem como aos métodos diagnósticos utilizados para avaliar a quantidade de gordura intra-hepática.<sup>(17)</sup>

Em uma meta-análise conduzida por Younossi et al.<sup>(18)</sup>, que avaliou 22 países, as estimativas de prevalência da DHGNA atingiram uma média de 32% no Oriente Médio, 30% na América do Sul, 27% na Ásia, 24% na Europa, 21% na América do Norte

e 13% na África, e em decorrência da estreita relação com as comorbidades metabólicas associadas à ela como obesidade (51,34%), diabetes mellitus tipo 2 (22,51%), hiperlipidemia (69,16%), hipertensão arterial (39,34%), e síndrome metabólica (42,54%), a consideraram como uma manifestação hepática da síndrome metabólica.<sup>(2,19)</sup>

Nos Estados Unidos, o ônus das doenças hepáticas tem merecido destaque, pois nas duas últimas décadas, a mortalidade relacionada ao fígado ficou entre as 12 principais causas de morte entre os adultos de 45 a 54 anos.<sup>(20)</sup>

Atualmente, a esteato-hepatite não alcoólica é a segunda indicação para transplante de fígado e nas próximas duas décadas se tornará a principal indicação <sup>(9,11,21)</sup>, considerando que cerca de 10 a 12% dos transplantes de fígado nos Estados Unidos são para cirrose de DHGNA.<sup>(15)</sup>

Com a crescente epidemia de obesidade e da diabetes tipo 2 no mundo, a prevalência e impacto da DHGNA continuam a aumentar proporcionalmente, com uma significativa utilização de recursos da saúde<sup>(18)</sup>, sendo maior em populações com condições metabólicas pré-existentes, considerada um epifenômeno do ganho de peso. Este fato vem tornando a NASH (*Nonalcoholic steatohepatitis*) potencialmente a causa mais comum de doença hepática avançada nas próximas décadas e, portanto, um grande problema de saúde pública global.<sup>(22,23)</sup> Nos Estados Unidos, taxas de mortalidade relatadas para NASH, por exemplo, excedem 30%.<sup>(24)</sup> Na Ásia uma prevalência semelhante foi encontrada na faixa de 15 a 30% da população e acima de 50% em paciente com diabetes e síndrome metabólica associadas.<sup>(11)</sup>

Considerando a ligação entre as alterações cardiometabólicas e a DHGNA, alguns estudos investigaram a relação potencial entre os níveis de DHGNA e os níveis de ácido úrico sérico. O ácido úrico, o produto da oxidação do metabolismo das purinas envolvido na artrite gotosa e na gênese dos cálculos renais, também está associado a diferentes doenças cardiometabólicas, como hipertensão, doença renal, síndrome

metabólica e doença cardiovascular. Nessas configurações, os dados disponíveis levaram a considerar que a hiperuricemia não é apenas um epifenômeno de alterações metabólicas, mas também como um dos fatores associado à gênese da DHGNA.<sup>(14)</sup>

A relação entre o ácido úrico sérico e DHGNA foi descrita pela primeira vez em um pequeno estudo italiano em 2002, que verificou que os pacientes com DHGNA apresentaram níveis mais elevados de ácido úrico sérico, hipercolesterolêmicos, obesos e diabéticos comparados ao grupo controle. O nível de ácido úrico sérico foi um preditor independente da DHGNA na análise de regressão logística múltipla.<sup>(25)</sup>

Em sua revisão, Sharaf El Din et al.<sup>(26)</sup> verificaram forte associação entre hiperuricemia e síndrome metabólica, obesidade, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertrigliceridemia, lesão renal aguda, doença renal crônica, doença coronariana, insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade entre pacientes cardíacos e com doença renal crônica.

Em um estudo realizado por Huang et al.<sup>(13)</sup>, na China, em que foram avaliados 158 adultos, encontrou-se associação entre os níveis de ácido úrico sérico e DHGNA comprovado por meio de biópsia de fígado. Os resultados mostraram que o ácido úrico estava intimamente relacionado com o grau de esteatose, e a inflamação lobular, mas não com o grau de fibrose.

O ELSA-Brasil representa uma grande iniciativa na investigação das doenças crônicas não transmissíveis no país, viu nesse estudo a oportunidade de investigar a associação do nível de ácido úrico sérico e o desenvolvimento da DHGNA.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A DHGNA é definida pela presença de esteatose em > 5% dos hepatócitos. Segundo as European Association for the Study of the Liver (EASL) & European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO), em 2016, a DHGNA incluiu duas condições patologicamente distintas, de acordo com análise histológica e com prognósticos diferentes: fígado gordo não alcoólico (NAFL) e esteato-hepatite não alcoólica (NASH); sendo que esta última abrange um amplo espectro de gravidade da doença, incluindo fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.<sup>(27)</sup>

A DHGNA ocorre quando há presença de esteatose hepática não alcoólica, sem evidência de lesão hepatocelular, e a NASH, quando a esteatose hepática não alcoólica está associada a processo inflamatório, podendo estar sob a forma de balonização dos hepatócitos.<sup>(19,28)</sup>

Segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia – SBH, “A DHGNA caracteriza-se pela infiltração gordurosa do fígado (esteatose), que pode ser diagnosticada em exames por imagem, podendo ou não estar associada às alterações necro-inflamatórias e fibrose (esteato-hepatite) diagnosticada pela biópsia hepática, e pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Ocorre em indivíduo sem história de ingestão significativa de álcool, que não apresente outra doença hepática que possa justificar a esteatose e na maioria dos casos está associada à síndrome metabólica”.<sup>(29)</sup>

Segundo a American Gastroenterological Association, a American Association for the Study of Liver Diseases, e a American College of Gastroenterology, para definir a DHGNA é necessário encontrar no diagnóstico realizado, aspectos bem evidentes como: (a) a presença de esteatose hepática, tanto por imagem quanto por histologia,

(b) que não haja causas para o acúmulo secundário de gordura hepática, decorrente de consumo significativo de álcool, uso de medicamentos esteatogênicos ou distúrbios hereditário, (c) não haja etiologias concorrentes para a esteatose hepática e (d) não haja doença hepática crônica de causas coexistentes.<sup>(19)</sup>

Tendo em mente que diretrizes são elementos chave para diagnóstico e tratamento de DHGNA, Leoni et al.<sup>(30)</sup> realizaram uma revisão sistemática para identificar as diretrizes mais recentes e, a partir delas, analisar as diferenças principais. Cinco diretrizes foram escolhidas em seu estudo (Quadro1).

O estudo mostrou que em todas elas a definição de esteatose hepática e os pontos característicos da definição de DHGNA incluem: (1) a evidência de acúmulo excessivo de gordura no parênquima hepático (detectado por técnicas de imagem ou histologia); (2) a ausência de outras causas secundárias de gordura hepática. Para definir estritamente os pacientes com DHGNA, um consumo significativo ou recente de álcool deve ser excluído em todas as recomendações.

No quadro 1 foi inserido os critérios do consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) para confrontar a posição da nossa Sociedade frente a DHGNA<sup>(29)</sup> adaptando no estudo de Leoni et al.<sup>(30)</sup>, pois a DHGNA tem recebido uma atenção de destaque desde que se observou o elevado potencial de progressão para formas mais graves dessa doença.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico para doença hepática gordurosa não alcoólica de acordo com as várias diretrizes.

|   | <b>BRASIL<br/>SBH</b>  | <b>EASL</b>  | <b>NICE</b>                         | <b>Ásia-Pacífico</b>                        | <b>AISF</b>                                   | <b>AASLD</b>   |
|---|--|--|-------------------------------------|---|---|--|
| <b>Critérios exigidos</b>                     | Infiltração gordurosa do fígado (esteatose), por imagem, por biópsia hepática. | Esteatose em > 5% dos hepatócitos por imagem ou histologia | Gordura excessiva no fígado         | Esteatose hepática por imagem ou histologia | Esteatose hepática na imagem ou na histologia | Evidência de esteatose hepática por imagem ou histologia |
|   | Nenhuma outra causa de esteatose   | Nenhuma outra causa de esteatose                           | Nenhuma outra causa de esteatose    | Nenhuma outra causa de esteatose            | Nenhuma outra causa de esteatose              | Nenhuma outra causa de esteatose                         |
|   | Sem consumo significativo de álcool  | Resistência à insulina                                     | Sem consumo significativo de álcool | Sem consumo significativo de álcool         | Sem consumo significativo de álcool           | Sem consumo significativo de álcool                      |
|   |  |  |                                     |   |   | Nenhuma doença hepática crônica coexistente              |
| <b>Limiar de consumo de álcool (homens)</b>   | 140g/ sem  | 30 g / d   | 30 g / d                            | 2 bebidas padrão/d<br>140 g/semana          | 30 g / d                                      | 21 bebida padrão / sem<br>294 g / semana                 |
| <b>Limiar de consumo de álcool (mulheres)</b> | 70g/sem  | 20 g / d   | 20 g / d                            | 1 bebida padrão/d<br>70 g/semana            | 20 g / d                                      | 14 bebida padrão / sem<br>196 g / semana                 |

SBH: Sociedade Brasileira de hepatologia; EASL: Associação Europeia para o Estudo do Fígado; NICE: Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados; AISF: Associação Italiana para o Estudo do Fígado; AASLD: Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado; RM: ressonância magnética. Fonte: (adaptado por Leoni et al. 2018). *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 14; 24(30): 3361–3373. Copyright/License. Inclusão dos dados da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Todas as diretrizes identificaram condições clínico-patológicas diferentes, de acordo com a progressão das alterações histológicas hepáticas. A esteatose simples (NAFL) e esteato-hepatite não alcoólica (NASH) são definidas em todas as diretrizes. A NAFL, inclui todos os casos caracterizados por esteatose com inflamação lobular mínima ou ausente. A NASH é caracterizada por uma balonização dos hepatócitos, inflamação difusa lobular e fibrose.<sup>(30)</sup>

O termo DHGNA é mais utilizado porque é mais abrangente do que o NASH, e inclui formas menos significativas de esteatose isoladamente (DHGNA tipo 1) ou com inflamação, mas sem balonismo ou fibrose de hepatócitos (tipo 2). Podemos ainda aplicar para formas mais graves os tipos 3 e 4 (Quadro 2).<sup>(6)</sup>

Quadro 2. Distribuição das categorias de DHGNA segundo o nível de comprometimento hepático.

| CATEGORIA | PATOLOGIA   | CORRELAÇÃO CLÍNICO PATOLÓGICA                                    |
|-----------|---|--|
| T1        | Simplex esteatose   | Pode não ser progressiva – NAFL                                  |
| T2        | Esteatose e inflamação lobular  | Provavelmente benigna, mas ainda não considerada como NASH       |
| T3        | Esteatose, inflamação lobular e <i>balonismo</i>                                      | NASH sem fibrose – pode evoluir para cirrose                     |
| T4        | Esteatose, inflamação lobular e <i>balonismo</i> e corpúsculo de Mallory e/ou fibrose | NASH com fibrose – pode evoluir para cirrose e falência hepática |

Fonte: Farrell et al., 2005.

A DHGNA tem caráter progressivo e a figura abaixo ilustra os diversos estágios da doença.

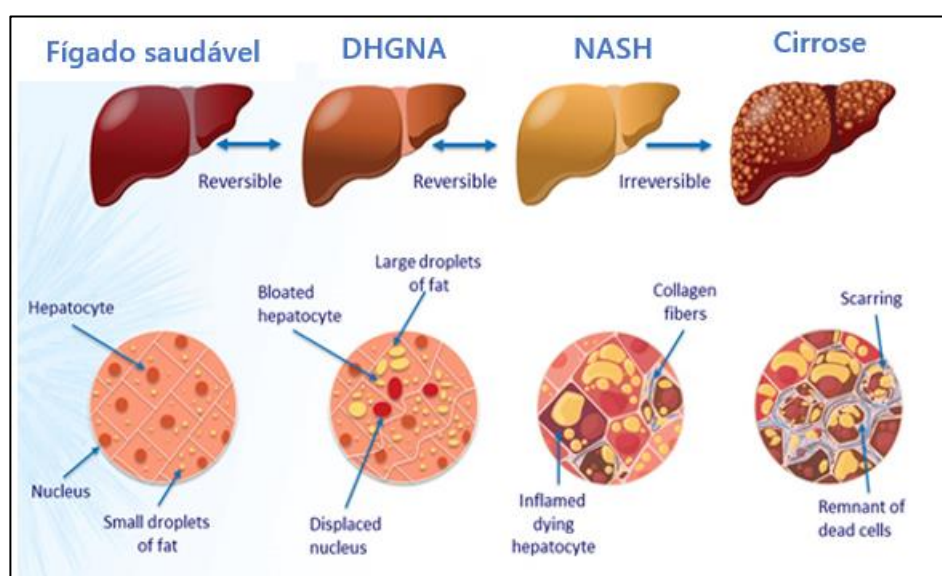


Figura 1. Progressão da DHGNA.

Fonte: <http://www.hcv-trials.com/nash/NAFLD-NASH.asp>

Alguns estudos sugerem que o prognóstico hepático a longo prazo de pacientes com DHGNA depende do estágio histológico da doença na sua manifestação. Entre os pacientes com esteatose simples (NAFL), 12 a 40% desenvolverão NASH com fibrose precoce após 8 a 13 anos. Destes, cerca de 15% desenvolverão cirrose e / ou evidência de descompensação hepática no mesmo período, aumentando para 25% dos pacientes com fibrose pré-cirrótica avançada na linha de base. Cerca de 7% dos indivíduos com cirrose compensada associada à DHGNA desenvolverão carcinoma hepatocelular

dentro de 10 anos, enquanto 50% exigirão um transplante ou morrerão de causa relacionada ao fígado, conforme ilustra a Figura 2.<sup>(15)</sup>

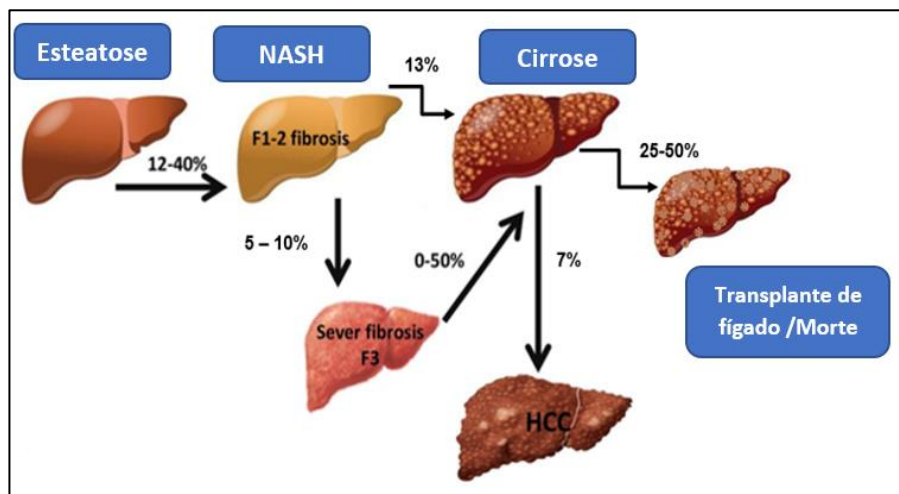


Figura 2. História natural da DHGNA (entre 8 e 13 anos)  
 Fonte: Alwis NMW, Day CP. J Hepatol 2008;48:S104–12

Considerando que essas condições estão determinadas ao *turnover* e a oxidação de ácidos graxos, ao acúmulo de ácidos graxos livres, ou o processo inflamatório modulado por citocinas que favorece o estresse oxidativo, podem ser então, cruciais para a produção de esteato-hepatites e progressão da doença. Outras variáveis potencialmente relevantes são os fatores que favorecem uma resposta inflamatória hepática (ou resposta imune). Parece provável que muitos desses fatores sejam geneticamente determinados.<sup>(6)</sup>

O diagnóstico definitivo capaz de determinar a severidade da lesão hepática é histopatológico, tendo como principais alterações a esteatose hepática macrogoticular, balonização hepatocelular e infiltrado inflamatório misto lobular. Fibrose, corpúsculo de Mallory e necrose podem ou não estar presentes.<sup>(31)</sup> Considerando os grandes avanços nas modernas tecnologias desenvolvidas nas áreas médicas e no conhecimento sobre os danos causados pela DHGNA, a pesquisa clínica apresentou grandes progressos na exploração de uma estratégia mais prática e eficiente para prever a doença e suas



complicações. Muito esforço se concentrou na identificação de biomarcadores para prever NASH ou DHGNA.<sup>(28)</sup>

Embora o padrão-ouro de diagnóstico das formas mais avançadas (como a esteato-hepatite, com potencial para avançar para cirrose e complicações) dependa de biópsia hepática, o exame é invasivo e apresenta riscos ao paciente, além de alto custo.<sup>(1)</sup>

A investigação de fatores preditivos de DHGNA e de suas formas avançadas é necessária. Métodos mais precisos são constantemente avaliados para acurácia do diagnóstico. Apesar de a biópsia hepática ser o "padrão-ouro" para a avaliação do dano hepático em DHGNA, nos últimos anos, várias ferramentas não invasivas foram pesquisadas como alternativas ao método histopatológico, das quais o *fibroscan* parece ser o mais promissor.<sup>(32)</sup> O exame com FibroScan®, também chamado Elastografia Hepática Transitória, é uma técnica usada para avaliar o grau de rigidez do fígado. Tem se revelado uma boa forma de avaliação e acompanhamento de pacientes com DHGNA, uma vez que é um procedimento de fácil realização, não invasivo, sem risco de complicações e capaz de analisar uma porção hepática equivalente a 100 vezes a analisada pela biópsia, além de ser operador-independente e obter resultados imediatos. O teste mostra a saúde do fígado, permitindo avaliar o grau de esteatose hepática, suas complicações como a cirrose hepática. Sua maior limitação está no alto custo do exame.<sup>(33)</sup>

Considerando que a medicina diagnóstica teve grandes avanços, e que a cada dia a tecnologia vem fortemente contribuindo para sua maior precisão, muitos estudos considerando um diagnóstico fidedigno tem mostrado, hoje, que é possível realizar o diagnóstico da DHGNA por exames de imagem do abdome mais acessíveis, utilizando métodos também não invasivos como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Embora estes dois últimos sejam superiores ao ultrassom convencional para a detecção de gordura hepática, a ultrassonografia tornou-

se uma ferramenta valiosa em ambientes clínicos e em grandes estudos populacionais, pois é a mais utilizada por estar disponível na maioria dos centros médicos, de menor custo comparado com os outros, e de sensibilidade semelhante aos demais.<sup>(31,34)</sup>

### **2.1.1. Interfaces do desenvolvimento e progressão da DHGNA**

O fígado esteatótico promove a peroxidação lipídica e é mais suscetível ao estresse oxidativo. O fígado normalmente responde à presença crônica de oxidantes ao aumentar a síntese de antioxidantes protetores, como aqueles com base em glutathiona reduzida (GSH). Se os níveis de glutathiona reduzida (GSH) estiverem esgotados, como acontece com o jejum ou quando ocorre consumo de prooxidantes, os produtos da peroxidação lipídica criam e ampliam o estresse oxidativo que, por sua vez, pode causar lesão hepática, como por exemplo, provocando apoptose e incitando a inflamação.<sup>(6)</sup>

A Figura 3 ilustra as vias e os fatores que afetam o desenvolvimento e progressão da DHGNA. Dieta inadequada, juntamente com fatores genéticos (por exemplo, *PNPLA3* polimorfismos) desempenham papel importante na progressão da DHGNA, promovendo o acúmulo de lipídios hepáticos, disbiose e aumentando o risco de fibrose hepática. Os hepatócitos carregados com lipídios, principalmente na forma de triglicérides, são mais suscetíveis a levar à progressão de esteatose para NASH. Neste quadro ocorre um aumento da resistência à ação da insulina, stress oxidativo e necroinflamação hepática (pela ativação das células de Kupffer). Com ativação das células estreladas e progressão da doença hepática, manifestam-se os efeitos hepatotóxicos dos ácidos biliares secundários. O metabolismo dos ácidos biliares mediado pela microbiota intestinal foi recentemente implicado no desenvolvimento DHGNA. A disbiose pode alterar a produção de ácidos graxos de cadeia curta (da fermentação de carboidratos na dieta) e aumentar a produção de lipopolissacarídeos na circulação

portal (causada pelo aumento da permeabilidade intestinal). Tais efeitos criam um estímulo hepático pró-inflamatório que aumenta o risco de progressão da DHGNA.<sup>(9)</sup>

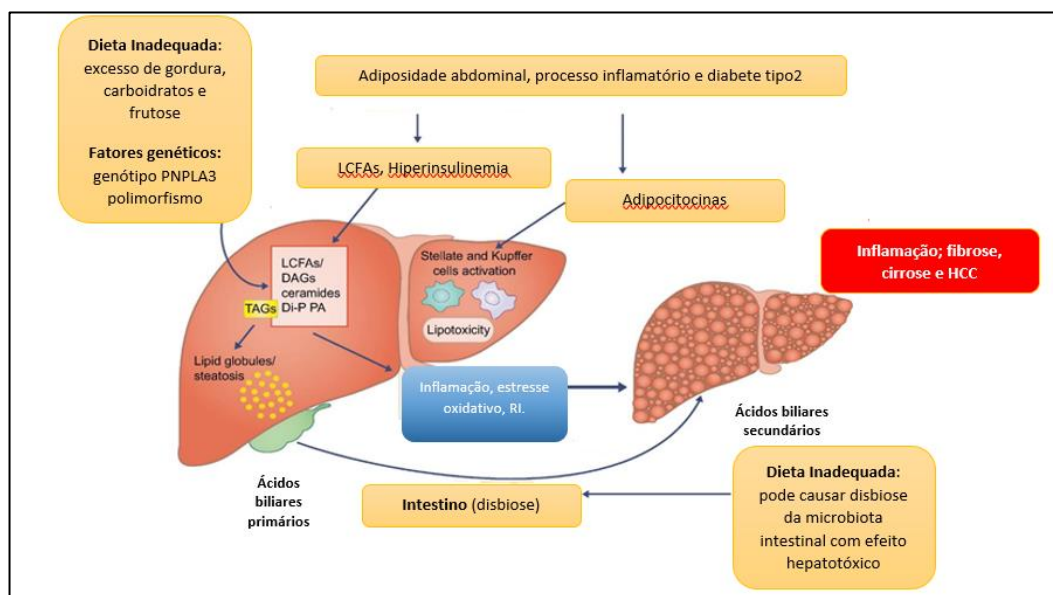


Figura 3. Fatores que afetam o desenvolvimento e progressão da DHGNA. DAG: di-acilglicerol; HCC: carcinoma hepatocelular; LCFAs: ácidos graxos de cadeia longa. Fonte: Byrne CD, Targher G. J Hepatol 2015;62:S47–64

Os aspectos morfológicos são indistinguíveis da doença hepática alcoólica e da doença hepática não alcoólica, em indivíduos cujo consumo de álcool é inferior aos limites de 20 g por dia (ou 140 g por semana) para mulheres e inferior ao limite de 40 g por dia (ou 210g por semana) para homens.<sup>(35,36)</sup>

A fisiopatogênese da DHGNA é complexa e envolve múltiplos fatores, denominados teoria dos múltiplos *hits*, destacando-se entre eles:

1) Resistência à insulina, que causa esteatose (*First hit*), apontada como condição inicial para o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos (esteatose). A hiperinsulinemia favorece a lipogênese hepática e a lipólise periférica, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos no fígado reduzindo a exportação de triglicéride pelo hepatócito. Assim, a esteatose hepática acontece em decorrência de uma combinação de variáveis: do aumento da oferta de ácidos graxos do tecido adiposo, aumento da síntese *de novo* de ácidos graxos, alterações na lipólise pós-prandial relacionada à insulina com aumento de ácidos graxos livres, excesso de carboidratos e

gordura da dieta, resultando em uma nova síntese hepática de ácidos graxos, falha na beta oxidação mitocondrial e depleção de adenosina trifosfato.<sup>(37,38)</sup>

2) Estresse oxidativo, combinado ou não com citocinas inflamatórias, que produz peroxidação lipídica (*Second hit*), em que a oferta excessiva de lipídios nas mitocôndrias em indivíduos obesos promoveria o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). As espécies reativas de oxigênio desencadeariam a peroxidação lipídica seguida de ativação da resposta inflamatória, e das células estreladas hepáticas levando à fibrogênese. Há algumas evidências experimentais de que o estresse oxidativo do fígado, incluindo o acúmulo de hidroperóxidos, está associado à DHGNA. Além da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, o estresse oxidativo se estabelece quando as defesas intracelulares antioxidantes são insuficientes para metabolizá-los.<sup>(31,37,38)</sup> O estresse oxidativo desempenha um papel importante no desenvolvimento de aterosclerose e contribui para danos nos tecidos em decorrência do infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral agudo.<sup>(39)</sup>

3) Alteração da flora intestinal que leva a uma maior produção de ácidos graxos no intestino (*Third hit*), provocando aumento da permeabilidade do intestino delgado com aumento da absorção de ácidos graxos, que promove o aumento dos níveis circulantes de moléculas que contribuem para a ativação de vias inflamatórias e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>(38)</sup>

4) Em indivíduos predispostos a fatores genéticos ou modificações epigenéticas, em que todos esses fatores afetam o teor de gordura dos hepatócitos, desencadeia-se o processo inflamatório do fígado (*Fourth hit*), levando a um estado de inflamação hepática crônica, com a ativação de células hepáticas estreladas e possível progressão para a morte hepatocelular.<sup>(38)</sup>

Se o estresse oxidativo, nos hepatócitos, com consequente resistência a insulina, promovem o desenvolvimento da DHGNA, deve-se dar atenção a outros

mecanismos que aumentam esse estresse oxidativo, como é o caso do aumento do ácido úrico sérico.<sup>(40)</sup> Há um aumento da evidência de que o ácido úrico se relaciona com a DHGNA. Estudos mostraram que a hiperuricemia está relacionada com a gravidade do dano hepático.<sup>(41)</sup>

De modo semelhante ao da DHGNA, a hiperuricemia está associada à resistência à insulina, síndrome metabólica e à doença cardiovascular. A relação entre o ácido úrico sérico e as doenças cardiovasculares parece envolver tanto o mecanismo inflamatório como o de stress oxidativo.<sup>(42,43)</sup>

Níveis de ácido úrico sérico maiores que 7,2 mg/dL em homens e 6,0 mg/dL em mulheres é considerado hiperuricemia segundo a IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*). Estudos observacionais sugerem que a hiperuricemia é um fator de risco para DHGNA entre as populações do leste asiático independente dos componentes da síndrome metabólica.<sup>(44,45)</sup>

Algumas revisões sistemáticas e meta-análise de estudos relevantes foram realizadas para estimar a influência da hiperuricemia associada de forma independente no desenvolvimento de DHGNA, destacando o papel ambíguo que a hiperuricemia exerce, promovendo maiores danos histológicos no fígado.<sup>(46)</sup>

Um estudo transversal, realizado na China por Li et al.<sup>(47)</sup>, encontrou que em 8.225 sujeitos avaliados, com idade média de 43 anos, a prevalência de DHGNA era maior em pacientes com níveis elevados de ácido úrico.

## **2.2. Ácido úrico**

O ácido úrico, composto final do metabolismo das purinas, é um produto proveniente do desdobramento de proteínas endógenas (nucleoproteínas originárias do metabolismo celular) e exógena (dietética) que se forma a partir da oxidação promovida pela enzima xantina-oxidase no fígado e intestino delgado. O ponto de partida para a

síntese do ácido úrico é a ribose-5-fosfato, uma pentose derivada do metabolismo dos açúcares, convertida pela enzima diphosphokinase ribose-fosfato em *fosforibosil pirofosfato* (PRPP), na sequência em fosforibosilamina e depois transformada em inosina monofosfato (IMP). A partir deste composto intermediário derivam adenosina monofosfato (AMP) e guanósina monofosfato (GMP), nucleotídeos purínicos úteis para a síntese de DNA e RNA e inosina que serão degradados em hipoxantina e xantina. A xantina, por ação de uma enzima denominada xantina oxidase, se transforma em ácido úrico, considerado metabólito hepático e intestinal da purina (Figura 4).<sup>(48,49)</sup>

A velocidade e a quantidade de ácido úrico formado a partir das purinas, dependem da xantina oxidase, quanto maior for a quantidade desta enzima, maior será a formação de ácido úrico. A elevação sérica do ácido úrico está relacionada a inúmeras patologias, associadas com a deposição de cristais de urato.<sup>(50)</sup>

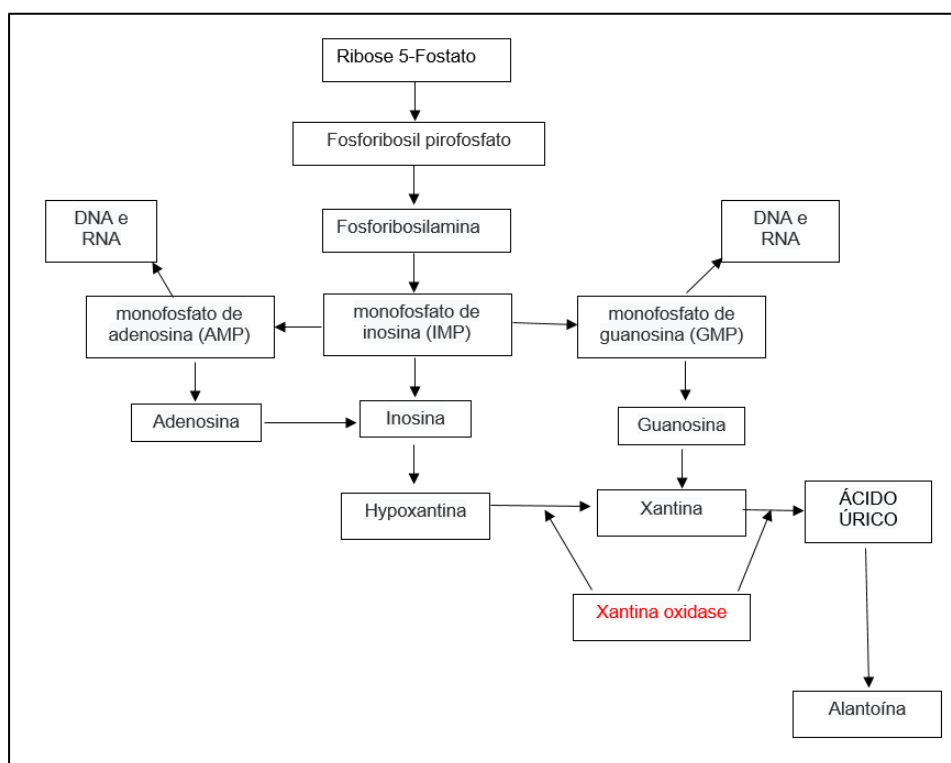


Figura 4. Via Metabólica do ácido úrico  
Fonte: Cammalleri e Malaguanera, 2007.

O ácido úrico é um ácido fraco e é na sua forma ionizada, o urato monossódico, que é encontrado no plasma humano, no líquido extracelular e na sinóvia. O trato gastrointestinal excreta um terço (25 a 35%), e o rim cerca de dois terços (65 a 75%) do ácido úrico produzido diariamente. Os mecanismos renais são responsáveis pela hiperuricemia em cerca de 90% dos indivíduos, porque a excreção diminuída de ácido úrico renal é o principal mecanismo subjacente ao aumento do pool de urato. O nível de ácido úrico sérico é controlado pelo balanço da quantidade produzida e excretada.<sup>(5,32,45,51)</sup>

Os valores séricos médios do urato em homens e mulheres são 415 e 360  $\mu\text{mol/L}$  (6,8 e 6,0 mg/dL), respectivamente. Após a menopausa, os valores para as mulheres aumentam, dada a diminuição dos níveis de estrogênio, até aproximadamente ao dos homens, variando de acordo com a estatura, peso corporal, pressão arterial, função renal e consumo de álcool. Estas concentrações correspondem ao limite da solubilidade dos uratos e, por isso, a partir destes valores há supersaturação de uratos e consequente propensão à sua cristalização e deposição nos tecidos causando gota, nefrolitíase e nefropatias por uratos.<sup>(43,50)</sup>

Os seres humanos e os primatas superiores, no decorrer de sua evolução, diferentemente dos outros mamíferos, deixaram de produzir, no fígado, a enzima uricase, que degradaria o ácido úrico em um composto mais solúvel (5-10 vezes mais do que ácido úrico) e mais facilmente eliminável, a alantoína. Apenas os animais que possuem uricase são capazes de transformar ácido úrico em alantoína. Uma hipótese considera esta mutação resultado da evolução filogenética, porque o ácido úrico tem propriedades antioxidantes, que protegem contra doenças neurológicas degenerativas e aumentam a longevidade. Por conta disso, o ácido úrico não sendo catalisado, se apresenta sob a forma de uratos (a forma solúvel do ácido úrico no plasma) que é mais facilmente excretado pelo rim.<sup>(43,51,52)</sup>

É sabido ainda que a hiperuricemia tem relação direta com as patologias associadas à deposição de cristais de urato. A depuração renal do urato está inversamente relacionada ao grau de resistência à insulina.<sup>(53)</sup>

Em humanos, os níveis sanguíneos de urato são mantidos graças à sua reabsorção, que permite o equilíbrio entre o produzido e o excretado. A excreção requer transportadores especializados localizados em células do túbulo proximal renal, células epiteliais intestinais e células do músculo liso vascular. Os rins depuram o urato do plasma para que o equilíbrio fisiológico seja estabelecido ao utilizar transportadores de ânions orgânicos (OAT específicos), como o transportador de urato1 (URAT1) e transportador de ácido úrico humano (hUAT). Os transportadores URAT1, MRP4, OAT1 e OAT3 (esses dois últimos são transportadores basolaterais de urato, recentemente identificados) desempenham importante papel na homeostase de URAT1, que é um permutador de urato apical e é responsável pela reabsorção de urato renal.<sup>(54)</sup>

A partir do lado apical do lúmen (Figura 5), o urato é transportado nas células tubulares pelos OAT e URAT1 passando para o lado basolateral.<sup>(50)</sup>



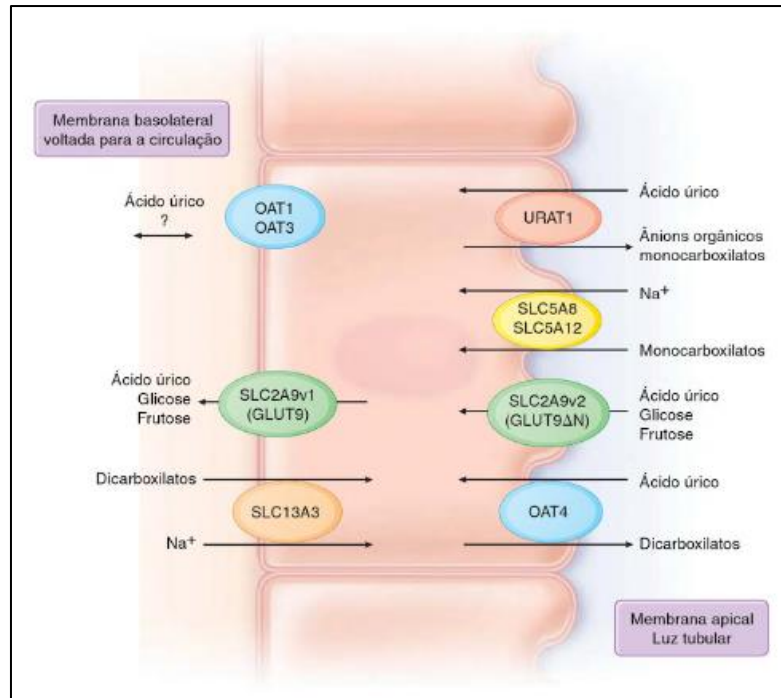


Figura 5: Reabsorção e transporte de urato no túbulo renal proximal humano para o sangue.  
Fonte: Burns e Wortmann, 2013.

A prevalência da hiperuricemia no mundo tem apresentado um aumento nas últimas décadas, afetando atualmente entre  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{3}$  da população mundial, fato que pode estar relacionado com múltiplos fatores, tais como: alterações na dieta (maior consumo de alimentos ricos em purinas e aumento da ingestão de alimentos ricos em frutose), aumento da expectativa de vida, disfunção renal subclínica, aumento na utilização de fármacos hiperuricêmicos (diuréticos e ciclosporina), entre outros.<sup>(49)</sup>

Uma outra perspectiva considera que o ácido úrico pode ser um subproduto do metabolismo da frutose, gerado pela depleção de ATP induzida pela frutoquinase na fosforilação de frutose, o AMP é convertido em ácido úrico pela ação de várias enzimas, incluindo AMP desaminase (AMPD) e xantina oxidase (XO) conforme esquematiza a figura 6.<sup>(49)</sup>

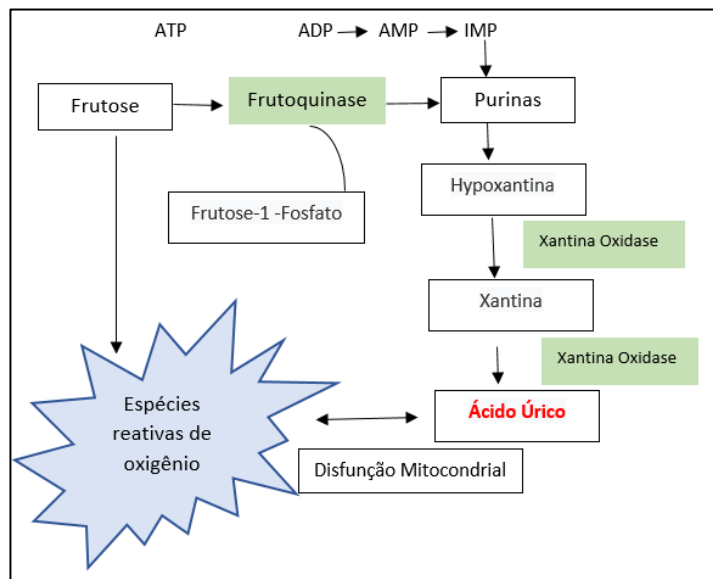


Figura 6: Produção de ácido úrico a partir da frutose

*Nota: Nos hepatócitos, a frutoquinase catalisa a rápida fosforilação da frutose em frutose-1-fosfato, usando o ATP como doador de fosfato. Os níveis intracelulares de fosfato (Pi) diminuem, estimulando a atividade da AMP desaminase (AMPD). AMPD converte AMP em monofosfato de inosina (IMP). O IMP é metabolizado em inosina, que é ainda mais degradada em xantina e hipoxantina pela xantina oxidase (XO), gerando, finalmente, ácido úrico (UA). O UA pode reagir com óxido nítrico (NO), reduzindo a biodisponibilidade de NO e induzindo a ativação de dinucleotídeo fosfato oxidase (NOX) e disfunção mitocondrial. Por sua vez, isso promove estresse oxidativo e disfunção endotelial. A frutose em si também pode induzir estresse oxidativo. Fonte: Caliceti et al., 2017.*

### 2.3. Evidências da associação entre a DHGNA e o ácido úrico sérico

Lui et al.<sup>(2)</sup>, mostraram que a hiperuricemia exerce a promoção da função pró-inflamatória, pró-oxidante e resistência à insulina no tecido adiposo. A hiperuricemia pode induzir mais estresse oxidativo no fígado e ativar o processo de “segundo hit” subjacente à patogênese da DHGNA, mostrando uma estreita correlação entre o nível de ácido úrico sérico e a gravidade histológica dos danos hepáticos relacionados à DHGNA.

Considerando que o papel duplo do ácido úrico no estresse oxidativo (pois possui propriedades antioxidantes no ambiente extracelular) quando em concentrações adequadas pode ter efeitos potencialmente importantes e benéficos dentro do sistema

cardiovascular.<sup>(39,55)</sup> Em concentrações plasmáticas usuais tem-se reconhecido seu efeito neuroprotetor, como antioxidante agindo como um destruidor de radicais livres. No entanto, a concentração elevada de ácido úrico no soro, acompanhado de síndrome metabólica, pode provocar a reação de oxidação forte, mostrando que o ácido úrico pode atuar tanto como antioxidante ou pró-oxidante, especialmente na disponibilidade de hidroperóxidos de lipídeos. O ácido úrico é um poderoso neutralizador de radicais livres e responde por 60% da capacidade de eliminação deles no plasma, sendo considerado um dos antioxidantes mais poderosos no sangue de seres humanos. Tem sido demonstrado também que ele pode acelerar o recrutamento de células progenitoras endoteliais atuando rapidamente em resposta à isquemia de tecidos.<sup>(55,56)</sup>

Em um estudo feito com diabéticos na China, os níveis de ácido úrico sérico foram significativamente maiores em indivíduos com DHGNA do que naqueles sem, e a taxa de prevalência da doença foi progressivamente aumentada, em paralelo ao incremento de ácido úrico sérico, apesar da função bioquímica do ácido úrico na DHGNA ainda não estar bem esclarecida.<sup>(23)</sup>

A insulina necessita de óxido nítrico para estimular a captação da glicose e a disponibilidade do óxido nítrico está diminuída quando ocorre hiperuricemia.<sup>(57)</sup> Ao reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico, o ácido úrico estimula o estresse oxidativo intracelular e prejudica a função endotelial. Esses efeitos da hiperuricemia desempenham papéis críticos no desenvolvimento da resistência à insulina, síndrome metabólica e DHGNA.<sup>(2)</sup>

A figura 7 demonstra interações entre DHGNA com hipertensão, hipertrigliceridemia, resistência à insulina e hiperuricemia.<sup>(7)</sup>

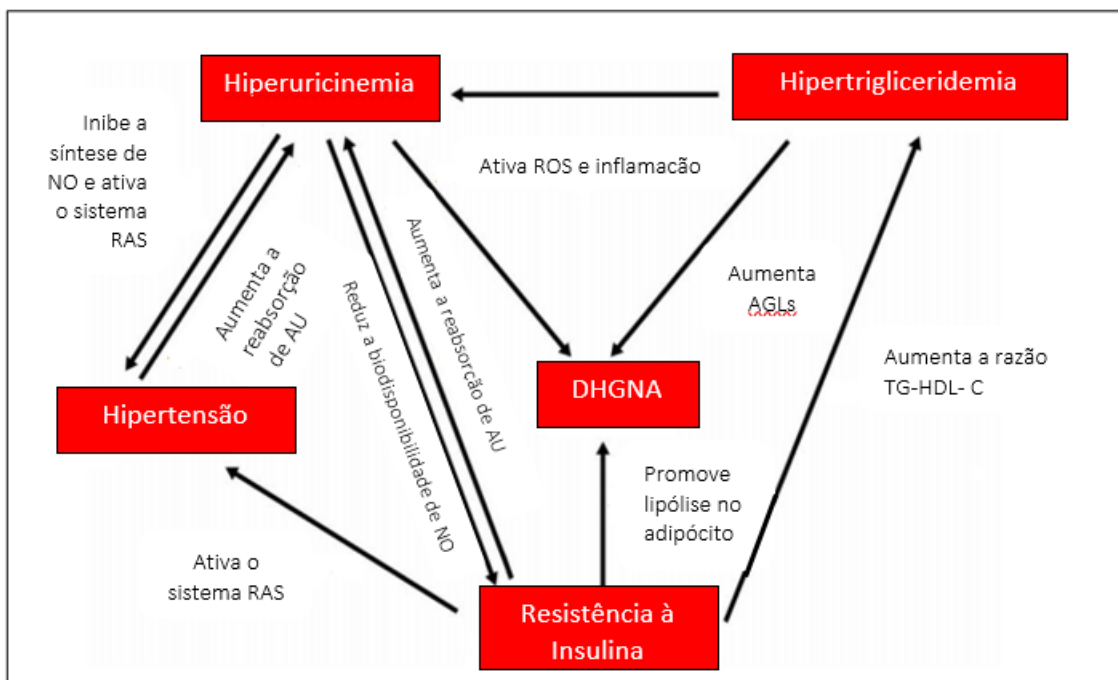


Figure 7. Relação entre DHGNA, resistência à insulina e hiperuricemia.  
Fonte: Sun et al., 2015.

Nota: RAS: Sistema Renina-angiotensina; AU: ácido úrico; AGLs: Ácidos graxos livres; NO: Óxido Nítrico; TG: triglicerídeos; HDL-C: Lipoproteína de baixa densidade; ROS: Espécies reativas de oxigênio.

Existe uma forte relação entre o desenvolvimento da DHGNA e os níveis de ácido úrico sérico, por compartilharem vias metabólicas em comum, como ilustra a figura 8, abaixo. Observa-se que nesta relação, está em evidência o comprometimento metabólico.

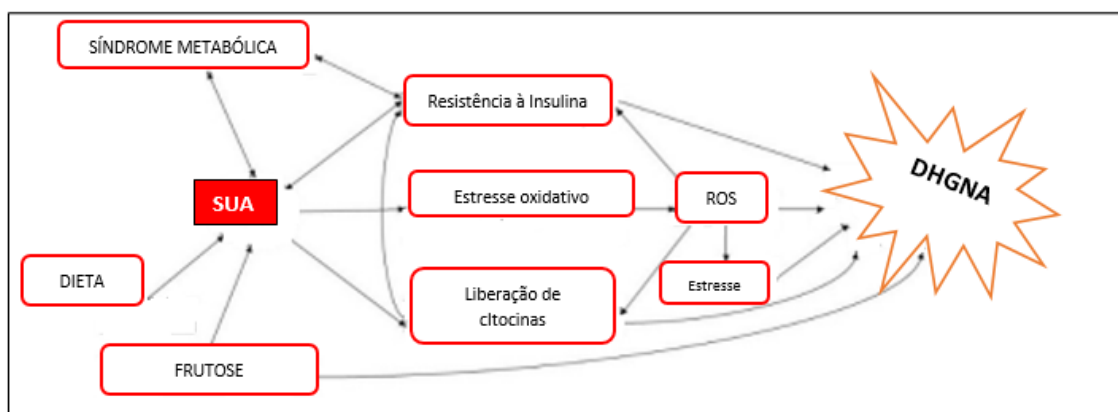


Figura 8: Associação entre ácido úrico sérico e DHGNA. Via metabólica  
Fonte: Lombardi et al., 2016.

Nota: DHGNA (Doença hepática gordurosa não alcoólica); AUS (Ácido Úrico Sérico); ROS (Espécies Reativas de Oxigênio).

Na verdade, existem algumas conjecturas de que a resistência à insulina pode levar à redução da excreção ou aumento do nível de ácido úrico sérico. Nos Estados Unidos, os dados foram limitados a doenças hepáticas avançadas, por isso, a hipótese é de que existe uma relação entre hiperuricemia e DHGNA na população dos Estados Unidos. Além disso, existe uma relação quantitativa entre o nível de ácido úrico sérico e a DHGNA.<sup>(44)</sup>

#### **2.4. Aspectos nutricionais relacionados à gênese da DHGNA**

O aumento das doenças crônicas não transmissíveis está diretamente associado ao que denominamos transição nutricional. A transição nutricional não é um fenômeno isolado, caracteriza-se pela modificação nos padrões de distribuição dos agravos nutricionais de uma dada população no tempo, decorrente de uma redução na prevalência das doenças atribuídas ao subdesenvolvimento e, contrariamente, ao aumento daquelas doenças vinculadas ao estilo de vida atual, sendo, em geral, uma passagem da desnutrição para a obesidade. Esse processo tem como determinantes as mudanças que vêm ocorrendo nos padrões de alimentação, estilo de vida e mudanças econômicas, sociais, demográficas, relacionadas à saúde, decorrentes do processo de modernização mundial das sociedades contemporâneas.<sup>(58,59)</sup>

Nesse novo modo de vida, a oferta e o consumo de alimentos aumentaram expressivamente e o acesso aos alimentos processados ganhou notoriamente mais espaço, ficando a dieta moderna caracterizada como rica em gordura (principalmente as de origem animal), açúcares e alimentos refinados e, em contrapartida, pela quantidade reduzida de fibras e outros carboidratos complexos.<sup>(60,61)</sup>

Dieta não saudável, estilo de vida sedentário levando à obesidade, com comorbidades relacionadas, e ganho de peso são os principais fatores de risco para DHGNA e sua associação se estende além do consumo total de calorias. Dieta inadequada com alta concentração de gordura saturada, sal e carboidratos simples são condições que promovem o desenvolvimento da DHGNA.<sup>(37)</sup>

As proteínas na dieta são componentes dos alimentos de origem animal e vegetal que fornecem os aminoácidos, substâncias importantes e envolvidas em praticamente todas as funções bioquímicas e fisiológicas do organismo humano. As fontes alimentares que mais destacam este nutriente são as carnes em geral, os ovos, leites e as leguminosas. As proteínas devem atender 10% a 15% do valor energético total (VET).<sup>(62)</sup>

Os lipídios, importantes da alimentação humana, incluem uma mistura de substâncias com alta concentração de energia (óleos e gorduras), que compõem, em diferentes concentrações e tipos, alimentos de origem vegetal e animal. O comitê de especialistas da FAO / OMS de 2010 determinou para a ingestão diária total de gordura entre 20% a 35% do total de energia. A ingestão total de gordura deve ser superior a 15% para garantir a ingestão de ácidos graxos essenciais, energia e facilitar a absorção de vitaminas lipossolúveis. No entanto, a alta ingestão de gordura geralmente é acompanhada por um aumento de gordura saturada, colesterol e densidade energética. A ingestão moderada de gordura na dieta, combinada com uma dieta rica em carboidratos refinados, aumenta o risco de doenças não transmissíveis como obesidade e síndrome metabólica.<sup>(63)</sup>

Para os carboidratos, o “*Guia alimentar para a população brasileira*”<sup>(64)</sup> e as evidências científicas estabelecidas pela OMS recomendam que eles devam atender de 55% a 75% do valor energético total. Desse, 45% a 65% devem ser provenientes de carboidratos complexos e fibras, e menos de 10% de açúcares livres. Açúcares livres se referem a monossacarídeos (como glicose, frutose) e dissacarídeos (como sacarose

ou açúcar de mesa e lactose) adicionados a alimentos e bebidas pelo cozinheiro, consumidor ou fabricante; em xaropes, refrigerantes, sucos de frutas e concentrados de suco de frutas e ainda os açúcares naturalmente presentes em mel<sup>(65)</sup>. No entanto, o consumo de açúcar passou por um aumento acentuado a partir do século XIX e agora representa entre 10% e 20% da nossa ingestão diária de energia.<sup>(66)</sup>

Do ponto de vista nutricional, pessoas que apresentam um maior percentual de energia provenientes dos açúcares de adição consumiam menor quantidade de vitaminas e minerais. Indivíduos com dieta em que 18% ou mais da energia era proveniente de açúcares de adição apresentavam maior consumo de energia e menor ingestão de fibras e da maioria dos micronutrientes. Esse comportamento alimentar contribui decisivamente para ampliar os riscos de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.<sup>(61)</sup>

Em 2005, a *American Dietary Guidelines* recomendou a diminuição do consumo de alimentos ricos em açúcares de adição, limitando o total de energia para proporções entre 8% e 20%, dependendo do total energético gasto por indivíduo. O *Institute of Medicine*, dos Estados Unidos, por meio das *Dietary Reference Intake*, recomendou que a maior parte da energia deve ser obtida a partir do total dos grupos de alimentos e menor conteúdo energético deve estar disponível para o uso em forma de açúcares de adição.<sup>(67)</sup>

O Comitê Consultivo Científico em Nutrição do Reino Unido (SACN)<sup>(68)</sup>, recomenda que o valor de referência da dieta para açúcares livres fosse estabelecido em uma média populacional de cerca de 5% da energia da dieta, a fim de atingir não mais de 10% da ingestão total de energia em nível individual, e o consumo de bebidas açucaradas ser minimizado. Essas recomendações são muito mais restritivas do que as fornecidas pelos EUA, cujas diretrizes dizem que açúcares adicionados não devem exceder 25% da ingestão de energia.<sup>(69)</sup>

A *American Heart Association*, em 2009, emitiu diretrizes recomendando que os homens consumam por dia não mais que 150 kcal de açúcares adicionados (37,5 g ou cerca de 4 colheres de sopa de açúcar) e as mulheres não mais que 100 kcal (25 g ou cerca de 2 ½ colheres de sopa de açúcar). Esses valores limitam os açúcares entre 5 a 7% do total de calorias em uma dieta de 2000 kcal/dia.<sup>(70)</sup>

Em 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>(62)</sup> lançou o guia alimentar com recomendações de consumo de açúcar para adultos e crianças. A recomendação é de que não ultrapasse 10% das calorias ingeridas diariamente, em uma dieta saudável. Maiores benefícios à saúde podem ser alcançados se o consumo diário de açúcar for reduzido para 5% das calorias ingeridas (ou cerca de 25g de açúcar por dia). Deve-se limitar a ingestão de açúcar livre, pois os açúcares simples, fontes apenas de energia, devem compor a alimentação em quantidades bem reduzidas, porque o seu consumo excessivo está relacionado com o aumento de risco de obesidade e outras doenças crônicas não transmissíveis. Nessa diretriz a OMS não está se referindo aos açúcares naturalmente presentes nos produtos de origem vegetal como as frutas e hortaliças frescas e os presentes no leite, porque consumo desses açúcares não mostraram evidências de efeitos adversos.<sup>(62,65)</sup>

Os açúcares de adição podem ser veículo para uma dieta rica em gordura devido a uma relação positiva entre estas substâncias. Alimentos como bolos, biscoitos, chocolates e outras sobremesas são fontes de açúcares assim como gorduras e, conseqüentemente, energia. A maior parte desta gordura é saturada, contendo ácidos graxos trans devido à utilização da gordura hidrogenada nas preparações. Esses alimentos são alvos de estudos que relacionam o seu consumo excessivo com o aumento da obesidade e comorbidades associadas como o diabetes, câncer, dislipidemia e aterosclerose por consequência, para o aumento de peso. A identificação da quantidade de açúcares de adição na composição dos alimentos e os impactos na saúde humana decorrentes do consumo em excesso constituem informações



fundamentais para elaboração e adoção de estratégias que contribuam para a promoção da saúde e também da segurança alimentar e nutricional da população, focando os impactos que o consumo excessivo desses açúcares pode causar na saúde humana.<sup>(61)</sup>

Quando se refere a DHGNA, vários fatores alimentares foram implicados na sua patogênese. Uma dieta hipercalórica, com excesso de gorduras (especialmente as saturadas), hidratos de carbono refinados, bebidas açucaradas, ingestão elevada de frutose e uma dieta ocidental foram associados a excesso de peso, obesidade e mais recentemente a DHGNA.<sup>(71)</sup> Existem evidências de que dietas hipercalóricas com quantidades elevadas de frutose e glicose têm efeitos semelhantes na gordura hepática.<sup>(72)</sup> O consumo elevado de frutose pode aumentar o risco de esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e fibrose avançada, embora a associação possa estar relacionada pela ingestão excessiva de calorias ou por estilos de vida pouco saudáveis e comportamento sedentário.<sup>(27)</sup>

Com a introdução do xarope de milho rico em frutose, principal açúcar utilizado para adoçar alimentos industrializados nos Estados Unidos, no final da década de 1960, a presença de frutose na dieta americana aumentou notavelmente, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina, obesidade, hipertensão e anormalidades lipídicas. A frutose é absorvida no intestino, transportada para o interior do enterócito através do GLUT5 (transportador 5 de glicose), difundindo depois para os vasos sanguíneos através do GLUT2. A maior parte do metabolismo da frutose ocorre no fígado (50-75%) e as trioses produzidas pelo metabolismo da frutose são convertidas em glicose e glicogênio através da gliconeogênese.<sup>(73,74)</sup>

A frutose também estimula a síntese de ácido úrico a partir de precursores de aminoácidos e dietas ricas em frutose estão associadas a aumentos nos níveis séricos de ácido úrico em jejum, que ocorre devido à rápida degradação do ATP hepático usado na reação catalisada pela Frutoquinase.<sup>(75)</sup> Estudos epidemiológicos, identificaram

mecanismos potenciais pelos quais o aumento do ácido úrico induzido pela frutose pode estimular a lipogênese *de novo* e acúmulo de gordura hepática.<sup>(49,76,77)</sup>

Comparando-se a frutose com a gordura e outros carboidratos da dieta, verifica-se que ela é favorecida como reserva de energia porque utiliza diferentes mecanismos de absorção intestinal e diferentes vias de tráfico entre órgãos. Essas características específicas tornam a frutose um importante substrato energético para os indivíduos envolvidos em atividades esportivas extenuantes. Em indivíduos com baixa atividade física, no entanto, essas mesmas características do metabolismo da frutose podem ter o efeito prejudicial de favorecer o consumo excessivo de energia. Por um outro lado, uma alta ingestão de frutose associada a uma baixa rotatividade de energia leva a uma superprodução crônica intra-hepática de trioses-fosfato, que é secundariamente responsável pelo desenvolvimento de resistência à insulina hepática, acúmulo de gordura intra-hepática e aumento das concentrações de triglicerídeos no sangue. A longo prazo, esses efeitos podem contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares.<sup>(49,66)</sup>

Estudos relatam um padrão dietético em indivíduos com DHGNA observando elevado consumo de carboidratos e bebidas açucaradas, carbonatadas e similares. Na maioria dos pacientes, a ingestão de carboidratos era duas vezes maior do que o recomendado (600g/dia) e guardava certa relação com a evolução da DHGNA. Os portadores de esteato-hepatite estavam entre os que consumiram mais açúcares simples, que estimulam a síntese *de novo* de ácidos graxos pelo hepatócito.<sup>(78)</sup>

A frutose ingerida em excesso pode estar relacionada com a estimulação da síntese de triglicerídeos pelo fígado. O excesso de frutose e seu uso como aditivo alimentar deve ser visto com cautela. Ainda, devido à instabilidade molecular, a frutose promove a formação de espécies reativas de oxigênio, exigindo aporte extra de antioxidantes, uma vez que portadores de DHGNA possuem baixos níveis sanguíneos destas substâncias.<sup>(79)</sup>

Por um outro lado, Rippe e Angelopoulos<sup>(80)</sup>, em uma análise comparativa entre o consumo de frutose versus sacarose proveniente de alimentos industrializados, relatam que ambos contêm aproximadamente 50% de frutose e 50% de glicose. A frutose em sua forma mais utilizada em bebidas, contém 55% de frutose, enquanto a frutose utilizada em produtos de panificação e outras aplicações, contém 42%. Eles realizaram quatro ensaios analisando os efeitos da frutose x sacarose, nos hormônios reguladores de energia e assim como outros estudos relatados por eles, demonstrando que não há diferenças, neste caso, entre frutose e sacarose.

Em uma análise de pacientes obesos com DHGNA constatou-se que tanto ácidos graxos periféricos elevados como a lipogênese *de novo* contribuem para o acúmulo de gordura hepática e lipoproteica na DHGNA. A obesidade, de fato, é um importante fator de risco para a DHGNA, e com o recente reconhecimento da capacidade dos açúcares simples de estimular a via lipogênica ficou mais evidente. Consideram ainda que uma das causas subjacentes do acúmulo de gordura na DHGNA é a incapacidade do fígado de regular as alterações na lipogênese que devem ocorrer durante a transição do estado de jejum para o de alimentado. A lipogênese *de novo* é suprimida pelo jejum.<sup>(81)</sup>

Em outro estudo a via de lipogênese *de novo* foi encontrada como sendo três vezes maior naqueles indivíduos com DHGNA, tendo sido a principal característica associada ao fígado gorduroso.<sup>(82)</sup> O aumento da atividade das enzimas lipogênicas no fígado resulta em maior síntese de lipídios, e, como consequência, níveis mais elevados de lipídios totais na circulação e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).<sup>(75)</sup>

O desenvolvimento de terapias para a DHGNA é então apoiado no papel que a lipogênese desempenha. Como resultado, esses dados fornecem suporte para o recente surgimento da restrição de carboidratos como um objetivo da terapia dietética.

### **3. HIPÓTESE**

Este estudo partiu da premissa de que existe associação positiva entre níveis de ácido úrico sérico elevados e a manifestação de DHGNA. Bem como a influência da frutose nessa relação.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Verificar associação entre níveis séricos de ácido úrico e a presença de doença hepática gordurosa não alcoólica nos participantes do ELSA-Brasil bem como associação com componentes da dieta nesta relação.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever os níveis de ácido úrico sérico com relação as características sociodemográficas, clínicas e componentes da dieta.

Avaliar a associação entre os níveis de ácido úrico sérico e a DHGNA de acordo com o sexo.

Avaliar a associação dos níveis de ácido úrico sérico e DHGNA de acordo com o sexo e consumo de frutose.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Delineamento do estudo

Os dados analisados provêm do ELSA-Brasil, que tem como objetivo principal estudar a incidência e progressão de doenças cardiovasculares e diabetes, bem como seus fatores associados clássicos e não clássicos. É composto por funcionários de seis instituições públicas de ensino e pesquisa do Brasil: Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ), distribuídos em seis centros nessas localidades. A linha de base da pesquisa incluiu 15.105 servidores, ativos e aposentados com idade entre 35 e 74 anos e foi realizada entre 2008 e 2010.<sup>(83)</sup> Todos eram elegíveis para participar no estudo, exceto aqueles que apresentassem intenção de deixar o trabalho na instituição em um futuro próximo, dificuldade de comunicação ou função cognitiva comprometida, gravidez atual ou recente (<4 meses antes da entrevista), e, se fosse aposentado, residir fora da área de um dos centros. O recrutamento foi realizado de acordo com idade, sexo e características sociodemográficas conferindo heterogeneidade para a amostra.<sup>(84)</sup>

O ELSA-Brasil adotou como estratégia o comparecimento dos voluntários a um dos centros de pesquisa com infraestrutura adequada para realização de exames clínicos, aplicação de questionários sobre hábitos de vida e antecedentes clínicos, e uso de medicamentos. Todos os entrevistadores foram capacitados e periodicamente avaliados.<sup>(85)</sup> Foram ainda coletadas amostras de material biológico de cada participante, incluindo soro em jejum, por exemplo, e as amostras foram guardadas para uso futuro. Essas amostras provenientes de cada centro foram mantidas em *freezers* a -80° C, com controle rígido de temperatura.<sup>(86)</sup>

O Projeto ELSA-Brasil, foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo comitê de ética de cada instituição, atendendo a todos os requisitos éticos necessários a uma pesquisa científica realizada com seres humanos, tais como a participação voluntária, a privacidade dos participantes e a confidencialidade de informações. Todos os participantes foram orientados por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecidos (TCLE) a essas considerações, bem como a assinatura se fez anteriormente à coleta de dados.

Este presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da USP (HU-USP), CAAE: 86807319.9.0000.0076 – CEP - HU/USP: 1703/18, sendo aprovado em 20/04/2018. (ANEXO).

O estudo ELSA-Brasil foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde do Brasil - Decit; Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; Financiadora de Estudos e Projetos - Finep e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq – Processos nºs 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ), e vem sendo realizado desde 2008. Foi aprovado junto a CONEP sob o nº 13065.

## **5.2 Coleta de dados**

### **5.2.1. Medidas antropométricas**

As medidas antropométricas no ELSA-Brasil incluíram peso, altura, circunferência da cintura e quadril, colhidos de acordo com técnicas consolidadas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pelo peso (kg) dividido pelo quadrado da estatura ( $m^2$ ), considerando o padrão de referência o estabelecido pela Organização Mundial da Saúde.<sup>(87)</sup> Para medição da estatura, foi utilizado o estadiômetro fixo da marca SECA modelo SE-216 com escala de 0,1cm. A medida foi realizada com o participante posicionado de pé, ereto, descalço e com a cabeça posicionada no plano

de Frankfurt. Para aferição do peso, utilizou-se balança eletrônica da marca Toledo, com capacidade máxima de 200 kg, e definição de medida de 50g, que foi posicionada sobre o chão em superfície firme e reta. O participante foi pesado descalço, vestindo uniforme. A circunferência da cintura (CC) foi realizada com fita inelástica Sanny, capacidade de 2,00m, no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior do arco costal, com o participante em jejum e com a bexiga vazia. Foi medido em posição ereta respirando normalmente, com os pés juntos, a parte da vestimenta erguida e com os braços cruzados na frente do peito, considerando o padrão de referência proposto pela OMS.<sup>(88)</sup>

As medidas antropométricas foram registradas em formulário padronizado. Os examinadores eram avaliados periodicamente para garantir o padrão da técnica de medição e os aparelhos utilizados para as medidas antropométricas, também passaram por processo de controle de qualidade.<sup>(89)</sup>

### **5.2.2. Ultrassonografia do fígado**

A presença de DHGNA foi avaliada na ultrassonografia de fígado de forma qualitativa pelo aumento da ecogenicidade. Essa avaliação, feita pelo médico ultrassonografista, é operador-dependente.<sup>(90)</sup> Para análise da gordura hepática, por imagem, utilizou-se o *scanner* de um ultrassom Mod-B de alta resolução (SSA-790A, Aplio XG, Toshiba Medical System, Tóquio, Japão), uma matriz convexa transdutor (modelo PVT-375BT), com uma frequência central 3,5 MHz, e uma frequência fundamental de 1,9-5,0 MHz. As imagens foram lidas por radiologistas seniores. Foi realizada ultrassonografia hepática (atenuação do feixe de profundidade, índice hepatorenal e diâmetro anteroposterior do lobo direito do fígado). O esperado é que nos participantes com DHGNA ocorra um aumento desse diâmetro.<sup>(34)</sup>

A visualização do diafragma foi o parâmetro utilizado para a avaliação semiquantitativa da atenuação do feixe acústico com três graus considerados nessa



análise: diafragma bem visualizado (normal), parcialmente visualizado e não visualizado.<sup>(90)</sup>

Quanto aos resultados de todos os exames realizados, o projeto definiu **a priori** alguns sinais de alerta que exigiriam comunicação do resultado ao participante para busca de atendimento em serviço de saúde. Resultados alterados que indicavam maior gravidade tinham prioridade de devolução. Para exames sem alterações importantes, o participante poderia optar pela devolução no próprio Centro de Pesquisa, pelo correio ou via internet.<sup>(91)</sup>

### 5.2.3. Coleta de sangue

A coleta de sangue foi dividida em duas etapas: depois de um jejum de 12 horas e 2 horas após a ingestão de uma solução de glicose (ADA, 2010). O estudo estabeleceu que o material biológico para o armazenamento devesse ser recolhido nesta segunda coleta de sangue, possibilitando avaliar marcadores bioquímicos e inflamatórios no soro pós-sobrecarga.<sup>(86)</sup>

Participantes sem diagnóstico prévio de diabetes tomavam solução glicosada com 75 g, de acordo com a padronização do teste de tolerância à glicose feita pela Organização Mundial da Saúde. Participantes que informavam ter diabetes recebiam um lanche padronizado. Nova coleta de sangue era realizada 120 min após o início da ingestão do lanche ou solução glicosada.<sup>(86)</sup>

A figura 9 apresenta os exames e procedimentos realizados nos Centros de Pesquisa e os respectivos padrões de referências. A ordenação dos exames variava para permitir o melhor aproveitamento dos equipamentos e das salas, sempre respeitando os aspectos definidos pela padronização.<sup>(91)</sup>

O HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment - Insulin resistance é um método validado para medir a resistência à insulina pela glicemia de jejum e insulina. O modelo original HOMA-IR, publicado pela primeira vez em 1985, tem sido amplamente utilizado,

principalmente em estudos epidemiológicos e clínicos. A maioria dos pontos de corte publicados para os índices HOMA-IR é baseada em medidas de dispersão.<sup>(92)</sup> Em seu estudo, Geloneze et al.<sup>(92)</sup>, com o objetivo de investigar os valores de corte ótimos para HOMA-IR, identificou o valor de corte de 2,71 para resistência à insulina, reforçando o conceito de que é uma referência útil para a população adulta brasileira, pois têm uma aplicação clínica e epidemiológica para populações multi-étnicas ocidentalizadas.

Os valores dos resultados do exame do ácido úrico sérico foram expressos em quintis, sendo o primeiro quintil (Q1) referente aos valores mais baixos e o último quintil (Q5) aos valores mais elevados. No quintil mais elevado se encontrava o limite de normalidade do ácido úrico sérico, considerado assim, indivíduos deste grupo, hiperuricêmicos.

| Exame   | Objetivo  | Método   | Equipamento         | Valores de referência   |
|---|---|--|---------------------|---|
| Glicemia  | Definição de diabetes   | Método da hexoquinase (enzimático) <sup>25</sup>                                 | ADVIA 1200 Siemens® | Jejum:<br>70 a 99 mg/dl 140 a 199 mg/dl: intolerância a glicose<br>120 minutos pós sobrecarga:<br>< 140 mg/dl: tolerância normal a glicose<br>≥ 200 mg/dl: diabetes |
| Colesterol total  | Metabolismo de lípidos  | Método do colesterol oxidase (enzimático colorimétrico)                          | ADVIA 1200 Siemens® | Desejável: < 200 mg/dl<br>Limítrofe: 200-239 mg/dl<br>Elevado: > 240 mg/dl  |
| HDL-colesterol  | Metabolismo de lípidos  | Método colorimétrico homogêneo sem precipitação                                  | ADVIA 1200 Siemens® | Valores desejáveis:<br>Não diabéticos: > 40 mg/dl<br>Diabéticos: > 45 mg/dl   |
| Triglicérides   | Metabolismo de lípidos  | Método do glicerol-fosfato peroxidase segundo Trinder (enzimático colorimétrico) | ADVIA 1200 Siemens® | < 150 mg/dl   |
| LDL-colesterol Utilizada quando triglicérides ≤ 400 mg/dl | Metabolismo de lípidos  | Equação de Friedewald  |                     | Desejável para:<br>Pacientes de alto risco: < 100 mg/dl<br>Pacientes de médio risco: < 130 mg/dl<br>Pacientes baixo risco: < 160 mg/dl                              |
| LDL-colesterol Utilizada quando triglicérides > 400 mg/dl | Metabolismo de lípidos  | Método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação                       | ADVIA 1200 Siemens® | Desejável para:<br>Indivíduos de alto risco: < 100 mg/dl<br>Indivíduos de médio risco: < 130 mg/dl<br>Indivíduos baixo risco: < 160 mg/dl                           |
| Creatinina  | Função renal  | Método de Jaffe  | ADVIA 1200 Siemens® | Soro: 0,4 a 1,3 mg/dl<br>Urina de 12 horas: não estabelecido  |
| Ácido úrico   | Marcador de metabolismo de purinas                            | Método da uricase (enzimático colorimétrico)                                     | ADVIA 1200 Siemens® | Homens: 3,5 a 7,2 mg/dl<br>Mulheres: 2,6 a 6,0 mg/dl  |
| Aspartato aminotransferase                                | Identificador para esteatose hepática                         | IFCC modificado (enzimático)   | ADVIA 1200 Siemens® | Homens: 10 a 35 U/L<br>Mulheres: 10 a 31 U/L  |
| Alanina aminotransferase                                  | Identificador para esteatose hepática                         | IFCC modificado (enzimático)   | ADVIA 1200 Siemens® | Homens: 9 a 43 U/L<br>Mulheres: 9 a 36 U/L  |
| γ-glutamil-transferase                                    | Identificador para esteatose hepática e de ingestão alcóolica | Szasz Persijn (cinético colorimétrico)   | ADVIA 1200 Siemens® | Homens: 2 a 30 U/L<br>Mulheres: 1 a 24 U/L<br>Baixo risco: < 1,0 mg/L<br>Médio risco: 1,0 a 3,0 mg/L<br>Alto risco: > 3,0 mg/L                                      |
| Hemoglobina glicada                                       | Definição de diabetes   | Cromatografia de alta pressão (HPLC)   | Variant Bio Rad®    | < 5,7% Tolerância normal a glicose  |
| Insulina  | Metabolismo de carboidrato                                    | Imunoenzimático com pérolas  | Centaur Siemens®    | Jejum: 3,0-25,0 mUI/L<br>Pós-sobrecarga:<br>Não estabelecido<br>Microalbuminúria: 20 a 200 µg/min<br>Macroalbuminúria: > 200 µg/min                                 |

Figura 9. Tipos de testes realizados, objetivos/finalidade, metodologia utilizada e valores de referência (Fedeli et al., 2016).

IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

#### 5.2.4. Pressão arterial

Um esfigmomanômetro oscilométrico automático (Omron 765CP; Omron, Kyoto, Japão) foi utilizado para determinar a pressão arterial sistólica e diastólica, em mm/Hg. A medida foi realizada por três vezes, com o indivíduo após repouso de 5 minutos, com intervalo de cerca de um minuto entre as medidas.<sup>(90,93)</sup> (Chor et al., 2015; Mill et al., 2013). A pressão arterial foi calculada pela média aritmética das duas últimas medições. Padrão de referência para hipertensão foi considerado  $\geq$  de 140/90 mm/Hg de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.<sup>(94)</sup>

#### 5.2.5. Dados dietéticos

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) do ELSA-Brasil foi desenvolvido com base em estudo prévio nos seis centros de investigação. As variáveis dietéticas foram obtidas por QFA, validado previamente. O QFA, em sua avaliação semiquantitativa, incluiu 114 itens alimentares relacionados ao consumo nos últimos 12 meses, conforme estudo “*A reprodutibilidade e a validade relativa do QFA utilizado no ELSA-Brasil*”. Foram aplicados cem (100) recordatórios 24 horas (R24h) em indivíduos não elegíveis para o estudo, porém com características semelhantes às dos participantes. Para determinar a ingestão de nutrientes com base no QFA, foi calculado o número de porções consumidas por dia  $\times$  peso (porção padrão em gramas)  $\times$  frequência de consumo  $\times$  composição nutricional da porção de alimento. Os coeficientes equivalentes diários utilizados foram: 3 para mais de 3 vezes / dia; 2,5 para 2 a 3 vezes / dia; 1 para uma vez / dia; 0,8 para 5 a 6 vezes / semana; 0,4 para 2 a 4 vezes / semana; 0,1 por uma vez / semana; 0,07 por 1 a 3 vezes / mês; e 0 por nunca / quase nunca.<sup>(95)</sup>

Pelo QFA foi possível avaliar a ingestão energética diária em quilocalorias e a ingestão em gramas de nutrientes utilizando o banco de dados para pesquisa, do Sistema de Dados de Nutrição da Universidade de Minnesota - NDSR (Nutrition Data

System for Research) (Universidade de Minnesota, Minneapolis, EUA, 2010) e os alimentos tipicamente brasileiros foram avaliados pela Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Foi analisado, dentre os participantes, o consumo calórico médio e os *outliers*, aqueles com consumo calórico diário inferior a 898 Kcal e aqueles com consumo maior de 5.045 Kcal. As variáveis de consumo alimentar foram ajustadas pelo método residual proposto por Willett<sup>(96)</sup>, também conhecido como método de ajuste de energia. Para o ajuste de energia, realizou-se uma análise de regressão linear simples, tomando o consumo energético como variável independente e os demais nutrientes como variáveis dependentes.

Para o cálculo do consumo de macro e micronutrientes, bem como para valor energético consumido em cada item alimentar e o somatório de todos os itens consumidos/dia, foi considerada a quantidade consumida em g/dia comparada à composição nutricional estimada como referência para 100g de cada item alimentar. Foram assim calculados os valores de energia total, de macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídios), açúcar (sacarose e frutose), e álcool.<sup>(95,97)</sup>

Foi considerado consumo adequado de frutose, o padrão determinado pela Organização Mundial da Saúde, em que o consumo não ultrapasse 10% das calorias ingeridas diariamente em uma dieta saudável de 2.000 Kcal/dia, ou seja, 25g/dia.<sup>(65)</sup>

O consumo de álcool foi avaliado a partir de um conjunto detalhado de perguntas, que inclui a dose e a frequência do consumo de cervejas, vinhos e destilados. Os participantes foram classificados nas categorias: não consome bebidas alcoólicas atualmente; consome de forma moderada (menor que 140 gramas de álcool por semana para as mulheres e menor que 210 gramas para os homens) e consome de forma excessiva ( $\geq 140$  gramas por semana para mulheres e  $\geq 210$  gramas por semana para os homens).<sup>(36)</sup>

### **5.2.6. Dados socioeconômicos e culturais**

Um questionário para levantamento de dados foi aplicado em três blocos, em ordenação pré-definida, para permitir intercalar entrevista com exames e assim não cansar o participante. Foram obtidos os seguintes dados: o histórico pessoal e familiar de doenças, situação sociodemográfica, cultural, e familiar, hábitos relacionados à saúde e estilo de vida e parte da história ocupacional. Definiram-se módulos que não poderiam ser interrompidos para a realização de exames (cognição e saúde mental) e o módulo que não deveria ser aplicado com o participante em jejum (questionário de frequência alimentar).<sup>(85)</sup> Essas variáveis foram estudadas de forma contínua e categóricas.

Quanto à etnia, esta foi definida pelo participante de forma autodeclarada quanto à cor de pele (Branca, Parda, Negra, Asiática e Indígena).

A escolaridade foi agrupada em quatro categorias: Ensino Fundamental Incompleto, Ensino Fundamental Completo, Ensino Médio Completo e Ensino Superior (compreendendo ensino universitário completo até a pós-graduação).

Foi utilizada a renda familiar per capita, dividindo-se a renda familiar líquida referida pelo número de dependentes da renda. Essa variável foi analisada na sua forma categórica (separando quem ganhava abaixo ou acima de \$20.000/ano). Vale ressaltar que nesse período um dólar correspondia a \$2,00.

### **5.2.7. Atividade física**

A identificação e avaliação do nível de atividade física (AF) foi baseada no *International Physical Activity Questionary* (IPAQ), referindo à frequência e duração da atividade física (caminhada e exercícios moderados ou vigorosos) que são desenvolvidas no trabalho, na ida de um lugar a outro (deslocamento), nas atividades domésticas e no lazer. No ELSA-Brasil, foram avaliados apenas os domínios lazer e

deslocamento. A atividade física foi medida em minutos / semana multiplicando-se a duração de cada uma das atividades realizadas pela respectiva frequência semanal. Para efeito deste estudo, os participantes foram classificados quanto à prática da atividade física no tempo livre como “insuficientemente ativos”, aqueles classificados como sedentários e pouco ativos, e como “ativos” aqueles classificados como fisicamente ativos e muito ativos.<sup>(98)</sup>

### **5.3. População de estudo**

Dos 15.105 participantes originais, foram excluídos aqueles que não foram submetidos ao exame de ultrassonografia hepática; apresentaram ingestão de álcool autorrelatada acima de 140 gramas de álcool por semana para as mulheres e 210 gramas por semana para os homens; faziam uso de medicamentos uricosúricos como: Alopurinol (um inibidor da xantina oxidase), Benzbromarona (inibidor da uricase), e Fenilbutazona (reduz a reabsorção tubular do ácido úrico); e medicamentos para terapia retroviral que promove alterações hepáticas como: Didanosina e Zidovudina. Além destas condições também foi analisado o consumo calórico do grupo estudado. Foram excluídos os *outliers* (dados extremos), aqueles com consumo calórico diário inferior a 898 Kcal e aqueles com consumo maior de 5.045 Kcal. A amostra final utilizada neste estudo pode ser visualizada na figura a seguir.

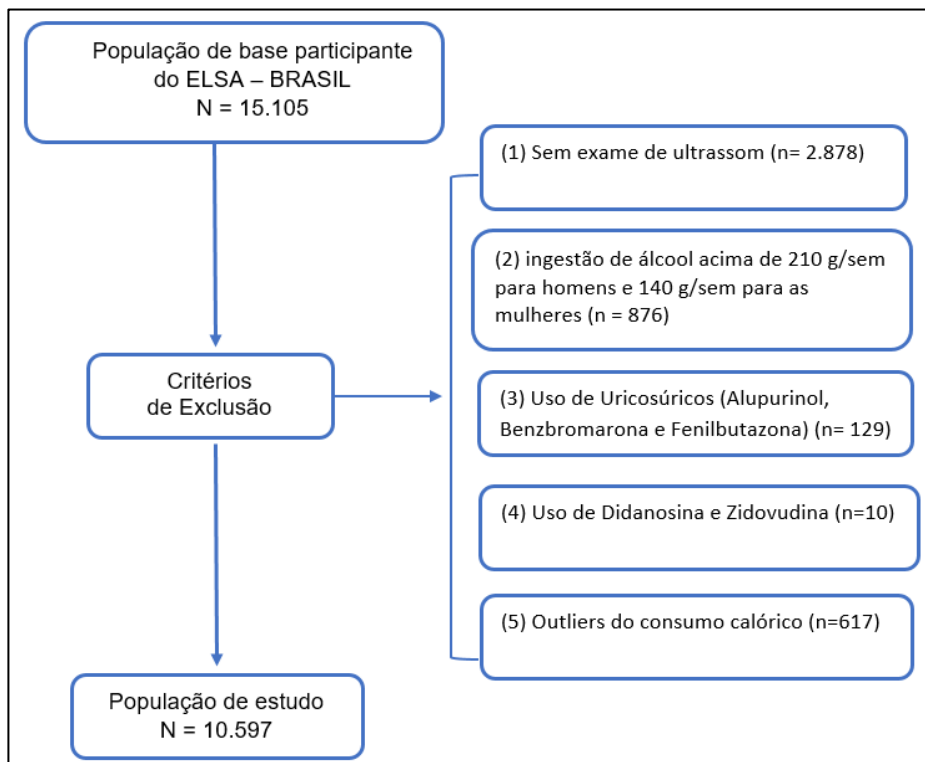


Figura 10: Amostra final do estudo.

#### 5.4. Análises estatísticas

Todos os participantes foram classificados em quintis dos níveis de ácido úrico sérico para análise de todas as variáveis, sendo o primeiro quintil (Q1) referente aos valores mais baixos e o último quintil (Q5) aos valores mais elevados. Para análise estatística, as variáveis contínuas foram comparadas por ANOVA, e expressas como média e desvio padrão (SD). As variáveis categóricas foram comparadas por Qui-quadrado e apresentadas como número absoluto e porcentagem (%).

A associação entre os quintis de ácido úrico e a DHGNA foi avaliada por modelos de regressão logística binária de acordo com sexo. Foi também realizada uma análise de regressão logística binária para avaliação da associação entre ácido úrico e DHGNA, estratificada pelo consumo de frutose (consumo adequado vs. consumo elevado) e de acordo com sexo.



Para todas as análises foram considerados três modelos: análise univariada, modelo 1: ajustado para idade, raça e educação; e modelo 2: ajustado para o modelo 1 + IMC, hipertensão, diabetes, tabagismo, circunferência da cintura, LDL, HDL-colesterol, triglicerídeos, gama-glutamil transferase ( $\gamma$ -GT), medicamentos tiazídicos e prática de atividade física.

Todas as análises foram realizadas através do *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22 (SPSS Inc. para Windows, Chicago, Illinois, EUA). Os resultados foram apresentados como razão de chances e seus respectivos intervalos de confiança 95%.

## 6. RESULTADOS

Dos 10.597 integrantes finais da amostra, 4.309 (n=40,7%) eram homens e 6.288 (n=59,3%) mulheres. Na tabela 1a estão as características sociodemográficas e clínicas da população de homens e mostra que não houve diferença entre os quintis quanto a idade, etnia e renda. Participantes com maiores níveis de ácido úrico (Q5) apresentaram menor nível de escolaridade, maior prevalência de IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>, hipertensão, diabetes, razão AST/ALT > que 1,0, inativos fisicamente e esteatose hepática de leve a grave. Apresentaram também maior média de circunferência da cintura, HOMA-IR, enzimas hepáticas, colesterol total, LDL, triglicerídeos, com exceção do HDL que apresentou valores reduzidos. O mesmo padrão foi encontrado para as mulheres (tabela 1b), porém aquelas com maiores níveis de ácido úrico apresentavam maior média de idade, maior prevalência de mulheres negras e menor renda.

Quanto ao nível de ácido úrico, 965 mulheres (15,3%) e 1.122 homens (26,0%) eram hiperuricêmicos. Verificou-se que 1.936 (44,9%) homens e 2.141 (34,0%) mulheres apresentaram algum nível de DHGNA. A prevalência da doença hepática tendeu a aumentar à medida que aumentavam os níveis de ácido úrico sérico.

Na população como um todo, a média do consumo calórico diário foi de 2.976,89 Kcal para os homens e de 2.538,37 Kcal para as mulheres. Verifica-se um alto consumo calórico tanto em homens quanto em mulheres. A tabela 2 mostra o consumo alimentar, representados pelo consumo de energia, nutrientes e álcool, pelos quintis de ácido úrico, em homens e mulheres. Na população feminina, verificou-se alta prevalência do consumo de frutose naquelas com ácido úrico sérico elevado. Não houve alta prevalência do consumo dos outros nutrientes conforme o aumento do ácido úrico.

A tabela 3 descreve os resultados das análises de regressão logística apresentados como Razão de Chances (RC) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para verificar a associação entre níveis de ácido úrico sérico e DHGNA. De acordo com

os quintis de ácido úrico sérico estratificados por sexo, os resultados indicam que existe uma forte associação positiva entre o aumento dos níveis de ácido úrico sérico e a presença de DHGNA. A associação persiste após os ajustes para covariáveis, tanto para homens (RC=1,82; IC95% 1,44 – 2,30), quanto para mulheres (RC=1,45; IC95% 1,18 - 1,78) comparando-se o primeiro quintil (Q1) com o quinto (Q5).

A tabela 4a mostra que entre os homens com alto consumo de frutose, comparando os participantes normouricêmicos com hiperuricêmicos, não houve diferenças entre idade, etnia e renda. Os hiperuricêmicos apresentaram maiores valores de IMC ( $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>: 16,1% vs. 31,5%), assim como valores maiores de circunferência da cintura (93,4 cm vs. 99,9 cm); maior prevalência de hipertensão (34,7% vs. 55,2%) e diabetes (20,7% vs. 28,5%). Verificou-se ainda, média mais alta de HOMA-IR (2,69 vs. 3,47), AST (26,7 U/L vs. 30,3 U/L), ALT (31,2 U/L vs. 38,5 U/L), gama GT (39,0 U/L vs. 53,9 U/L), colesterol total (206,9 mg/dL vs. 217,2 mg/dL), LDL (128,8 mg/dL vs. 132,6 mg/dL) e TG (142,5 mg/dL vs. 194,4 mg/dL). Como era de se esperar, nestas condições, o HDL foi menor (50,3 mg/dL vs. 47,5 mg/dL). Houve também uma prevalência menor de participantes fisicamente ativos (33,1% vs. 26,3%), e entre aqueles com hiperuricemia houve uma prevalência maior de todos os níveis de DHGNA: leve (24,0% vs. 29,9%), moderado (13,2% vs. 24,4%) e grave (2,9% vs. 7,9%).

O padrão de prevalência de todas as variáveis citadas acima, foi similar, para homens com consumo adequado de frutose (tabela 4a), e para mulheres tanto com consumo elevado quanto adequado de frutose (tabela 4b).

Para mulheres hiperuricêmicas, o consumo de frutose foi maior em comparação com mulheres normouricêmicas (16,4% vs. 13,4%,  $p=0.001$ ).

De acordo com a tabela 5, os modelos de regressão logística mostraram uma chance aumentada de DHGNA entre mulheres hiperuricêmicas com maior consumo de frutose mesmo após o ajuste (RC=1,53; IC95% 1,25-1,88), e nenhuma associação foi encontrada para aquelas com consumo adequado de frutose (RC=1,31; IC95% 0,96-

1,77). Para os homens, a chance dos hiperuricêmicos com consumo elevado de frutose apresentar DHGNA (RC=1,54; IC95% 1,23-1,94) foi maior do que aqueles com consumo adequado de frutose mesmo após ajuste para os fatores de confusão (RC=1,39; IC 95% 1,10-1,77).

Tabela 1a. Características da população de acordo com quintis de ácido úrico para os homens (n=4309).

|                                  | Q1<br>(n=866)<br>2,00 - 5,23 | Q2<br>(n=868)<br>5,24 - 5,90 | Q3<br>(n=898)<br>5,91 - 6,70 | Q4<br>(n=822)<br>6,71 - 7,50 | Q5<br>(n=855)<br>7,51 - 13,00 | p       |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>Idade</b>                     | 52,3 (9,9)                   | 51,9 (9,2)                   | 52,0 (9,8)                   | 51,8 (9,6)                   | 53,0 (9,5)                    | 0,077   |
| <b>Etnia</b>                     |                              |                              |                              |                              |                               | 0,545   |
| Branca                           | 478 (55,6)                   | 481 (56,5)                   | 532 (60,0)                   | 477 (58,8)                   | 489 (57,5)                    |         |
| Parda                            | 229 (26,7)                   | 251 (29,5)                   | 235 (26,5)                   | 213 (26,3)                   | 238 (28,0)                    |         |
| Negra                            | 116 (13,5)                   | 88 (10,3)                    | 94 (10,6)                    | 90 (11,1)                    | 100 (11,8)                    |         |
| Asiática                         | 22 (2,6)                     | 19 (2,2)                     | 14 (1,6)                     | 18 (2,2)                     | 17 (2,0)                      |         |
| Indígena                         | 14 (1,6)                     | 13 (1,5)                     | 12 (1,4)                     | 13 (1,6)                     | 6 (0,7)                       |         |
| <b>Escolaridade</b>              |                              |                              |                              |                              |                               | 0,015   |
| Fundamental Incompleto           | 70 (8,1)                     | 54 (6,2)                     | 55 (6,1)                     | 68 (8,3)                     | 73 (8,5)                      |         |
| Fundamental                      | 72 (8,3)                     | 63 (7,3)                     | 64 (7,1)                     | 70 (8,5)                     | 70 (8,2)                      |         |
| Ensino Médio                     | 244 (28,2)                   | 279 (32,1)                   | 255 (28,4)                   | 263 (32,0)                   | 294 (34,4)                    |         |
| Superior                         | 480 (55,4)                   | 472 (54,4)                   | 524 (58,4)                   | 421 (51,2)                   | 418 (48,9)                    |         |
| <b>Renda (reais, ano)</b>        |                              |                              |                              |                              |                               | 0,248   |
| < 20000                          | 324 (37,5)                   | 325 (37,5)                   | 310 (34,7)                   | 320 (39,1)                   | 337 (39,6)                    |         |
| > 20000                          | 539 (62,5)                   | 542 (62,5)                   | 584 (65,3)                   | 499 (60,9)                   | 515 (60,4)                    |         |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>    |                              |                              |                              |                              |                               | <0,0001 |
| < 18,5                           | 21 (2,4)                     | 9 (1,0)                      | 3 (0,3)                      | 6 (0,7)                      | 2 (0,2)                       |         |
| 18,5-24,9                        | 439 (50,8)                   | 367 (42,3)                   | 284 (31,6)                   | 208 (25,3)                   | 154 (18,0)                    |         |
| 25,0-29,9                        | 322 (37,2)                   | 374 (43,1)                   | 444 (49,4)                   | 432 (52,6)                   | 402 (47,0)                    |         |
| ≥30,0                            | 83 (9,6)                     | 118 (13,6)                   | 167 (18,6)                   | 176 (21,4)                   | 297 (34,7)                    |         |
| <b>Circunferência da cintura</b> | 89,8 (10,7)                  | 92,5 (10,5)                  | 95,3 (10,9)                  | 96,4 (10,7)                  | 100,7 (11,8)                  | <0,0001 |
| <b>Hipertensão arterial</b>      |                              |                              |                              |                              |                               | <0,0001 |
| Sim                              | 250 (28,9)                   | 264 (30,4)                   | 302 (33,6)                   | 331 (40,3)                   | 484 (56,6)                    |         |
| <b>Diabetes</b>                  |                              |                              |                              |                              |                               | <0,0001 |
| Sim                              | 191 (22,1)                   | 142 (16,4)                   | 188 (20,9)                   | 186 (22,6)                   | 252 (29,5)                    |         |
| <b>HOMA_IR</b>                   | 2,2 (3,1)                    | 2,3 (2,7)                    | 2,79 (3,4)                   | 2,97 (4,2)                   | 3,6 (3,2)                     | <0,0001 |
| <b>Aspartato Trans (U/L)</b>     | 26,0 (14,1)                  | 26,2 (10,1)                  | 26,90 (8,3)                  | 28,72 (16,0)                 | 29,4 (10,4)                   | <0,0001 |
| <b>Alanina Trans (U/L)</b>       | 29,0 (22,9)                  | 30,56 (14,5)                 | 32,7 (17,1)                  | 36,35 (22,0)                 | 37,6 (19,0)                   | <0,0001 |
| <b>Razão AST/ALT</b>             |                              |                              |                              |                              |                               | <0,0001 |
| >1,0                             | 361 (46,5)                   | 450 (58,1)                   | 491 (60,8)                   | 498 (67,7)                   | 549 (71,2)                    |         |
| <1,0                             | 415 (53,5)                   | 325 (41,9)                   | 317 (39,2)                   | 238 (32,3)                   | 222 (28,8)                    |         |
| <b>Gama Glutamil Trans (U/L)</b> | 41,87 (65,7)                 | 37,9 (37,8)                  | 41,4 (35,0)                  | 46,8 (46,6)                  | 54,46 (51,7)                  | <0,0001 |
| <b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>    | 53,0 (13,0)                  | 50,5 (11,1)                  | 49,2 (11,1)                  | 49,2 (11,5)                  | 47,8 (10,2)                   | <0,0001 |
| <b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>    | 124,8 (32,1)                 | 128,1 (33,6)                 | 133,3 (35,8)                 | 132,2 (35,5)                 | 133,9 (36,7)                  | <0,0001 |
| <b>Colesterol total</b>          | 202,4 (42,1)                 | 205,9 (44,7)                 | 212,7 (42,3)                 | 213,3 (41,1)                 | 220,2 (44,9)                  | <0,0001 |
| <b>Triglicérides (mg/dL)</b>     | 128,4 (174,8)                | 134,6 (85,7)                 | 156,4 (106,0)                | 164,3 (109,0)                | 203,4 (136,2)                 | <0,0001 |
| <b>Atividade física</b>          | 259 (30,3)                   | 260 (30,5)                   | 252 (28,5)                   | 242 (30,1)                   | 196 (23,3)                    | 0,004   |
| <b>Esteatose Hepática</b>        |                              |                              |                              |                              |                               | <0,0001 |
| Normal                           | 594 (68,6)                   | 554 (63,8)                   | 499 (55,6)                   | 418 (50,9)                   | 308 (36,0)                    |         |
| Leve                             | 185 (21,4)                   | 202 (23,3)                   | 225 (25,1)                   | 215 (26,2)                   | 254 (29,7)                    |         |
| Moderada                         | 72 (8,3)                     | 96 (11,1)                    | 138 (15,4)                   | 156 (19,0)                   | 215 (25,1)                    |         |
| Grave                            | 15 (1,7)                     | 16 (1,8)                     | 36 (4,0)                     | 33 (4,0)                     | 78 (9,1)                      |         |

Tabela 1b. Características da população de acordo com quintis de ácido úrico para as mulheres (n=6288).

|                                  | Q1<br>(n=1336)<br>1,00 – 3,80 | Q2<br>(n=1118)<br>3,81 – 4,30 | Q3<br>(n=1291)<br>4,31 – 5,00 | Q4<br>(n=1315)<br>5,01 – 5,80 | Q5<br>(n=1228)<br>5,81 – 12,00 | p       |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| <b>Idade</b>                     | 49,5 (8,6)                    | 50,9 (8,7)                    | 51,8 (8,7)                    | 52,7 (9,1)                    | 55,0 (8,6)                     | <0,0001 |
| <b>Etnia</b>                     |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| Branca                           | 759 (57,1)                    | 614 (55,3)                    | 699 (54,7)                    | 708 (54,3)                    | 630 (51,9)                     |         |
| Parda                            | 341 (25,6)                    | 275 (24,8)                    | 301 (23,6)                    | 338 (25,9)                    | 281 (23,1)                     |         |
| Negra                            | 195 (14,7)                    | 192 (17,3)                    | 218 (17,1)                    | 186 (14,3)                    | 248 (20,4)                     |         |
| Asiática                         | 28 (2,1)                      | 23 (2,1)                      | 44 (3,4)                      | 63 (4,8)                      | 46 (3,8)                       |         |
| Indígena                         | 7 (0,5)                       | 7 (0,6)                       | 16 (1,3)                      | 10 (0,8)                      | 10 (0,8)                       |         |
| <b>Escolaridade</b>              |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| Fundamental Incompleto           | 36 (2,7)                      | 38 (3,4)                      | 45 (3,5)                      | 53 (4,0)                      | 79 (6,4)                       |         |
| Fundamental                      | 47 (3,5)                      | 59 (5,3)                      | 60 (4,6)                      | 75 (5,7)                      | 92 (7,5)                       |         |
| Ensino Médio                     | 469 (35,1)                    | 392 (35,1)                    | 430 (33,3)                    | 484 (36,8)                    | 482 (39,3)                     |         |
| Superior                         | 784 (58,7)                    | 629 (56,3)                    | 756 (58,6)                    | 703 (53,5)                    | 575 (46,8)                     |         |
| <b>Renda (reais, ano)</b>        |                               |                               |                               |                               |                                | 0,039   |
| < 20000                          | 533 (40,1)                    | 433 (39,0)                    | 496 (38,5)                    | 552 (42,2)                    | 536 (43,8)                     |         |
| > 20000                          | 796 (59,9)                    | 678 (61,0)                    | 793 (61,5)                    | 757 (57,8)                    | 689 (56,2)                     |         |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>    |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| < 18.5                           | 29 (2,2)                      | 9 (0,8)                       | 6 (0,5)                       | 5                             | 5 (0,4)                        |         |
| 18.5-24.9                        | 785 (58,8)                    | 567 (50,8)                    | 532 (41,2)                    | 354 (26,9)                    | 189 (15,4)                     |         |
| 25.0-29.9                        | 395 (29,6)                    | 382 (34,2)                    | 508 (39,4)                    | 548 (41,7)                    | 442 (36,0)                     |         |
| ≥30,0                            | 127 (9,5)                     | 159 (14,2)                    | 244 (18,9)                    | 408 (31,0)                    | 592 (48,2)                     |         |
| <b>Circunferência da cintura</b> | 80,3 (10,1)                   | 84,0 (11,4)                   | 86,2 (11,1)                   | 90,3 (11,2)                   | 96,1 (12,6)                    | <0,0001 |
| <b>Hipertensão arterial</b>      |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| Sim                              | 254 (19,0)                    | 255 (22,8)                    | 328 (25,4)                    | 457 (34,8)                    | 651 (53,1)                     |         |
| <b>Diabetes</b>                  |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| Sim                              | 112 (8,4)                     | 94 (8,4)                      | 192 (14,9)                    | 226 (17,2)                    | 416 (33,9)                     |         |
| <b>HOMA_IR</b>                   | 1,55 (2,0)                    | 1,65 (1,6)                    | 1,92 (2,2)                    | 2,38 (2,3)                    | 3,38 (3,1)                     | <0,0001 |
| <b>Aspartato Trans (U/L)</b>     | 22,7 (9,1)                    | 22,6 (9,5)                    | 22,9 (7,8)                    | 24,1 (10,9)                   | 26,2 (12,4)                    | <0,0001 |
| <b>Alanina Trans (U/L)</b>       | 20,8 (11,8)                   | 21,5 (14,3)                   | 22,50 (12,5)                  | 24,9 (16,5)                   | 28,8 (18,5)                    | <0,0001 |
| <b>Razão AST/ALT</b>             |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| >1,0                             | 235 (19,2)                    | 220 (21,8)                    | 300 (25,9)                    | 404 (34,7)                    | 481 (44,5)                     |         |
| <1,0                             | 992 (80,8)                    | 790 (78,2)                    | 859 (74,1)                    | 761 (65,3)                    | 600 (55,5)                     |         |
| <b>Gama Glutamil Trans (U/L)</b> | 23,3 (22,4)                   | 25,1 (23,3)                   | 27,2 (40,9)                   | 30,4 (31,5)                   | 40,6 (47,2)                    | <0,0001 |
| <b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>    | 64,9 (14,9)                   | 62,7 (14,5)                   | 61,7 (14,0)                   | 59,3 (13,5)                   | 57,5 (13,9)                    | <0,0001 |
| <b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>    | 125,1 (32,8)                  | 128,5 (32,5)                  | 130,5 (34,2)                  | 132,9 (32,9)                  | 135,6 (36,5)                   | <0,0001 |
| <b>Colesterol total</b>          | 208,8 (38,7)                  | 212,1 (42,1)                  | 215,0 (39,7)                  | 217,6 (38,4)                  | 223,2 (43,9)                   | <0,0001 |
| <b>Triglicérides (mg/dL)</b>     | 95,8 (75,4)                   | 105,2 (108,5)                 | 114,9 (65,2)                  | 129,5 (70,6)                  | 152,2 (81,6)                   | <0,0001 |
| <b>Atividade física</b>          | 324 (24,6)                    | 240 (21,8)                    | 283 (22,3)                    | 269 (20,7)                    | 200 (16,5)                     | <0,0001 |
| <b>Esteatose Hepática</b>        |                               |                               |                               |                               |                                | <0,0001 |
| Normal                           | 1048 (78,4)                   | 852 (76,2)                    | 891 (69,0)                    | 797 (60,6)                    | 559 (45,5)                     |         |
| Leve                             | 222 (16,6)                    | 199 (17,8)                    | 290 (22,5)                    | 328 (24,9)                    | 343 (27,9)                     |         |
| Moderada                         | 61 (4,6)                      | 53 (4,7)                      | 96 (7,4)                      | 167 (12,7)                    | 259 (21,1)                     |         |
| Grave                            | 5 (0,4)                       | 14 (1,3)                      | 14 (1,1)                      | 23 (1,7)                      | 67 (5,5)                       |         |

Tabela 2. Componentes da dieta de acordo com quintis de ácido úrico dentre homens e mulheres.

| HOMENS (n=4309)     |                     |                     |                     |                     |                     |         |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
|                     | Q1                  | Q2                  | Q3                  | Q4                  | Q5                  | p       |
|                     | 2,00 - 5,23         | 5,24 - 5,90         | 5,91 - 6,70         | 6,71 - 7,50         | 7,51 - 13,00        |         |
| <b>Kcalorias</b>    | 3001,05<br>(885,76) | 2972,97<br>(866,30) | 2936,60<br>(854,67) | 2994,49<br>(887,69) | 2979,34<br>(900,99) | 0,576   |
| <b>Lipídeos</b>     | 81,5 (15,5)         | 81,3 (14,6)         | 82,1 (15,2)         | 82,2 (14,6)         | 81,9 (14,4)         | 0,706   |
| <b>Carboidratos</b> | 344,4 (52,3)        | 342,6 (51,4)        | 339,8 (54,2)        | 337,5 (52,7)        | 336,7 (50,2)        | 0,010   |
| <b>Proteínas</b>    | 118,6 (23,0)        | 119,7 (23,6)        | 119,5 (24,5)        | 121,2 (25,1)        | 119,9 (23,1)        | 0,321   |
| <b>Sacarose</b>     | 53,3 (22,6)         | 55,3 (23,2)         | 56,0 (23,9)         | 55,6 (24,9)         | 53,3 (23,2)         | 0,027   |
| <b>Frutose</b>      | 27,5 (13,3)         | 27,8 (11,9)         | 28,1 (12,9)         | 28,0 (13,3)         | 28,0 (12,7)         | 0,846   |
| <b>Álcool</b>       | 82,1 (53,8)         | 77,8 (49,4)         | 87,8 (52,9)         | 86,6 (54,2)         | 94,4 (55,4)         | <0,0001 |
| MULHERES (n=6288)   |                     |                     |                     |                     |                     |         |
|                     | Q1                  | Q2                  | Q3                  | Q4                  | Q5                  | p       |
|                     | 1,00 - 3,80         | 3,81 - 4,30         | 4,31 - 5,00         | 5,01 - 5,80         | 5,81 - 12,00        |         |
| <b>Kcalorias</b>    | 2504,69<br>(809,8)  | 2529,00<br>(790,2)  | 2562,23<br>(818,4)  | 2557,32<br>(825,5)  | 2538,61<br>(819,9)  | 0,372   |
| <b>Lipídeos</b>     | 82,1 (15,0)         | 82,3 (15,7)         | 82,2 (15,7)         | 82,1 (15,5)         | 81,4 (15,5)         | 0,583   |
| <b>Carboidratos</b> | 345,7 (51,7)        | 345,1 (54,6)        | 343,4 (52,9)        | 343,5<br>(52,9)     | 346,1 (54,9)        | 0,586   |
| <b>Proteínas</b>    | 122,9 (24,4)        | 122,8 (25,0)        | 124,8 (24,6)        | 124,6<br>(24,6)     | 123,5 (25,6)        | 0,137   |
| <b>Sacarose</b>     | 64,6 (26,3)         | 65,9 (27,6)         | 63,9 (25,6)         | 63,9<br>(26,1)      | 63,2 (28,2)         | 0,160   |
| <b>Frutose</b>      | 30,2 (12,8)         | 30,8 (13,2)         | 31,0 (12,6)         | 31,2 (13,8)         | 32,2 (13,3)         | 0,004   |
| <b>Álcool</b>       | 45,3 (30,8)         | 47,9 (33,0)         | 50,1 (32,3)         | 50,5 (33,0)         | 52,1 (34,6)         | 0,031   |

Kcalorias (dia), lipídeos (g/dia), carboidratos (g/dia), proteínas (g/dia), sacarose (g/dia) e frutose (g/dia), álcool (g/sem)

Tabela 3. Regressão logística para associação entre quintis de ácido úrico e DHGNA de acordo com sexo.

| HOMENS (n=4309)        |            |             |          |             |          |             |
|------------------------|------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
|                        | Sem ajuste |             | Modelo 1 |             | Modelo 2 |             |
|                        | RC         | IC 95%      | RC       | IC 95%      | RC       | IC 95%      |
| <b>Q1 (2,00-5,23)</b>  | 1          |             | 1        |             | 1        |             |
| <b>Q2 (5,24-5,90)</b>  | 1,24       | 1,01 - 1,51 | 1,26     | 1,03 - 1,54 | 1,07     | 0,86 - 1,33 |
| <b>Q3 (5,91-6,70)</b>  | 1,75       | 1,44 - 2,12 | 1,77     | 1,46 - 2,16 | 1,21     | 0,97 - 1,50 |
| <b>Q4 (6,71-7,50)</b>  | 2,11       | 1,73 - 2,57 | 2,11     | 1,73 - 2,58 | 1,33     | 1,06 - 1,67 |
| <b>Q5 (7,51-13,00)</b> | 3,88       | 3,18 - 4,73 | 3,94     | 3,22 - 4,82 | 1,82     | 1,44 - 2,30 |
| MULHERES (n=6288)      |            |             |          |             |          |             |
|                        | Sem ajuste |             | Modelo 1 |             | Modelo 2 |             |
|                        | RC         | IC 95%      | RC       | IC 95%      | RC       | IC 95%      |
| <b>Q1 (1,00-3,80)</b>  | 1          |             | 1        |             | 1        |             |
| <b>Q2 (3,81-4,30)</b>  | 1,14       | 0,94 - 1,37 | 1,12     | 0,93 - 1,36 | 0,92     | 0,75 - 1,12 |
| <b>Q3 (4,31-5,00)</b>  | 1,63       | 1,37 - 1,95 | 1,60     | 1,34 - 1,91 | 1,10     | 0,91 - 1,33 |
| <b>Q4 (5,01-5,80)</b>  | 2,37       | 1,99 - 2,81 | 2,27     | 1,91 - 2,70 | 1,18     | 0,97 - 1,43 |
| <b>Q5 (5,81-12,00)</b> | 4,36       | 3,67 - 5,17 | 4,11     | 3,45 - 4,90 | 1,45     | 1,18 - 1,78 |

**Modelo 1:** ajustado por idade, raça e escolaridade. **Modelo 2:** Ajustado pelo modelo 1 + IMC, hipertensão, diabetes, tabagismo, circunferência da cintura, LDL, HDL-colesterol, triglicérides, gama glutamil transferase ( $\gamma$ -GT), medicamentos tiazídicos e atividade física.

Tabela 4a. Características dos homens (n=4309) de acordo com o consumo de frutose e o nível de ácido úrico sérico.

|                                  | Consumo alto de frutose |                | p-valor | Consumo adequado de frutose |                | p-valor |
|----------------------------------|-------------------------|----------------|---------|-----------------------------|----------------|---------|
|                                  | Normouricêmico          | Hiperuricêmico |         | Normouricêmico              | Hiperuricêmico |         |
| <b>Idade</b>                     | 53,2 (9,6)              | 53,7 (9,4)     | 0,263   | 50,8 (9,4)                  | 51,4 (9,0)     | 0,162   |
| <b>Etnia</b>                     |                         |                | 0,186   |                             |                | 0,864   |
| Branca                           | 965 (58,8)              | 334 (56,7)     |         | 860 (57,2)                  | 298 (56,7)     |         |
| Parda                            | 440 (26,8)              | 167 (28,4)     |         | 409 (27,2)                  | 150 (28,5)     |         |
| Negra                            | 174 (10,6)              | 75 (12,7)      |         | 182 (12,1)                  | 57 (10,8)      |         |
| Asiática                         | 35 (2,1)                | 9 (1,5)        |         | 32 (2,1)                    | 14 (2,7)       |         |
| Indígena                         | 27 (1,6)                | 4 (0,7)        |         | 20 (1,3)                    | 7 (1,3)        |         |
| <b>Escolaridade</b>              |                         |                | <0,0001 |                             |                | 0,348   |
| Fundamental incompleto           | 116 (6,9)               | 48 (8,1)       |         | 113 (7,5)                   | 43 (8,1)       |         |
| Fundamental                      | 122 (7,3)               | 62 (10,4)      |         | 117 (7,7)                   | 38 (7,2)       |         |
| Ensino Médio                     | 460 (27,5)              | 201 (33,8)     |         | 485 (32,0)                  | 189 (35,8)     |         |
| Superior                         | 973 (58,2)              | 283 (47,6)     |         | 801 (52,8)                  | 258 (48,9)     |         |
| <b>Renda (reais, ano)</b>        |                         |                | 0,093   |                             |                | 0,543   |
| < 20000                          | 559 (33,5)              | 221 (37,3)     |         | 614 (40,7)                  | 222 (42,2)     |         |
| > 20000                          | 1109 (66,5)             | 371 (62,7)     |         | 895 (59,3)                  | 304 (57,8)     |         |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>    |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| < 18.5                           | 17 (1,0)                | 1 (0,2)        |         | 22 (1,5)                    | 1 (0,2)        |         |
| 18.5-24.9                        | 645 (38,6)              | 113 (19,0)     |         | 586 (38,7)                  | 108 (20,5)     |         |
| 25.0-29.9                        | 740 (44,3)              | 293 (49,3)     |         | 692 (45,7)                  | 249 (47,2)     |         |
| ≥30,0                            | 269 (16,1)              | 187 (31,5)     |         | 215 (14,2)                  | 170 (32,2)     |         |
| <b>Circunferência da cintura</b> | 93,4 (10,8)             | 99,9 (11,0)    | <0,0001 | 92,9 (11,1)                 | 99,9 (12,6)    | <0,0001 |
| <b>Hipertensão arterial</b>      |                         |                |         |                             |                |         |
| Sim                              | 580 (34,7)              | 328 (55,2)     | <0,0001 | 457 (30,1)                  | 266 (50,4)     | <0,0001 |
| <b>Diabetes</b>                  |                         |                | <0,0001 |                             |                |         |
| Sim                              | 346 (20,7)              | 169 (28,5)     |         | 292 (19,3)                  | 152 (28,8)     | <0,0001 |
| <b>HOMA_IR</b>                   | 2,69 (4,32)             | 3,47 (2,95)    | <0,0001 | 2,32 (2,20)                 | 3,47 (3,20)    | <0,0001 |
| <b>Aspartato trans (U/L)</b>     | 26,7 (10,4)             | 30,3 (16,9)    | <0,0001 | 26,6 (11,2)                 | 29,0 (12,8)    | <0,0001 |
| <b>Alanina trans (U/L)</b>       | 31,2(17,2)              | 38,46 (23,8)   | <0,0001 | 32,1 (20,1)                 | 36,8 (18,3)    | <0,0001 |
| <b>Razão AST/ALT</b>             |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| <1,0                             | 831 (55,3)              | 376 (70,4)     |         | 803 (59,5)                  | 339 (70,8)     |         |
| >1,0                             | 672 (44,7)              | 158 (29,6)     |         | 547 (40,5)                  | 140 (29,2)     |         |
| <b>Gama glutamil trans (U/L)</b> | 39,0 (36,0)             | 53,9 (57,0)    | <0,0001 | 43,38 (56,2)                | 54,0 (48,6)    | <0,0001 |
| <b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>    | 50,3 (11,4)             | 47,5 (10,0)    | <0,0001 | 51,0 (12,2)                 | 48,5 (10,8)    | <0,0001 |
| <b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>    | 128,8 (34,2)            | 132,6 (37,7)   | 0,027   | 130,1 (34,8)                | 134,4 (34,3)   | 0,013   |
| <b>Colesterol total</b>          | 206,9 (40,9)            | 217, 2 (45,9)  | <0,0001 | 209,2 (44,8)                | 221,1 (42,4)   | <0,0001 |
| <b>Triglicérides (mg/dL)</b>     | 142,5 (116,5)           | 194,4 (156,1)  | <0,0001 | 143,3 (129,7)               | 202,1 (142,8)  | <0,0001 |
| <b>Atividade física</b>          |                         |                | 0,003   |                             |                | 0,117   |
| Inativo                          | 1101 (66,9)             | 429 (73,7)     |         | 1098 (73,6)                 | 401 (77,1)     |         |
| Ativo                            | 544 (33,1)              | 153 (26,3)     |         | 393 (26,4)                  | 119 (22,9)     |         |
| <b>Esteatose hepática</b>        |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| Normal                           | 1001 (59,9)             | 225 (37,9)     |         | 933 (61,5)                  | 214 (40,5)     |         |
| Leve                             | 401 (24,0)              | 177 (29,9)     |         | 358 (23,6)                  | 145 (27,5)     |         |
| Moderada                         | 221 (13,2)              | 145 (24,4)     |         | 185 (12,2)                  | 126 (23,9)     |         |
| Grave                            | 48 (2,9)                | 47 (7,9)       |         | 40 (2,6)                    | 43 (8,1)       |         |



Tabela 4b. Características das mulheres (n=6288) de acordo com o consumo de frutose e o nível de ácido úrico sérico.

|                                  | Consumo alto de frutose |                |         | Consumo adequado de frutose |                |         |
|----------------------------------|-------------------------|----------------|---------|-----------------------------|----------------|---------|
|                                  | Normouricêmico          | Hiperuricêmico | p-valor | Normouricêmico              | Hiperuricêmico | p-valor |
| <b>Idade</b>                     | 52,4 (8,9)              | 56,1 (8,2)     | <0,0001 | 49,5 (8,4)                  | 53,3 (9,0)     | <0,0001 |
| <b>Etnia</b>                     |                         |                | 0,021   |                             |                | 0,030   |
| Branca                           | 1806 (54,1)             | 32 (49,8)      |         | 1115 (57,3)                 | 162 (54,2)     |         |
| Parda                            | 842 (25,2)              | 155 (23,7)     |         | 475 (24,4)                  | 63 (21,1)      |         |
| Negra                            | 562 (16,8)              | 141 (21,6)     |         | 278 (14,3)                  | 58 (19,4)      |         |
| Asiática                         | 100 (3,0)               | 27 (4,1)       |         | 66 (3,4)                    | 11 (3,7)       |         |
| Indígena                         | 29 (0,9)                | 5 (0,8)        |         | 11 (0,6)                    | 5 (1,7)        |         |
| <b>Escolaridade</b>              |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| Fundamental incompleto           | 121 (3,6)               | 47 (7,1)       |         | 57 (2,9)                    | 26 (8,6)       |         |
| Fundamental                      | 174 (5,2)               | 51 (7,7)       |         | 81 (4,1)                    | 27 (8,9)       |         |
| Ensino Médio                     | 1223 (36,3)             | 267 (40,3)     |         | 667 (34,2)                  | 99 (32,8)      |         |
| Superior                         | 1850 (54,9)             | 298 (44,9)     |         | 1148 (58,8)                 | 150 (49,7)     |         |
| <b>Renda</b> (reais, ano)        |                         |                | 0,015   |                             |                | 0,125   |
| < 20000                          | 1355 (40,4)             | 301 (45,5)     |         | 71 (39,1)                   | 132 (43,7)     |         |
| > 20000                          | 1995 (59,6)             | 360 (54,5)     |         | 1187 (60,9)                 | 170 (56,3)     |         |
| <b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )  |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| < 18,5                           | 27 (0,8)                | 2 (0,3)        |         | 23 (1,2)                    | 2 (0,7)        |         |
| 18,5-24,9                        | 1463 (43,5)             | 99 (14,9)      |         | 865 (42,8)                  | 30 (9,9)       |         |
| 25,0-29,9                        | 1232 (36,6)             | 227 (34,2)     |         | 714 (36,6)                  | 100 (33,1)     |         |
| ≥30,0                            | 645 (19,2)              | 335 (50,5)     |         | 380 (19,5)                  | 170 (56,3)     |         |
| <b>Circunferência da cintura</b> | 85,7 (11,6)             | 96,6 (12,3)    | <0,0001 | 85,8 (11,7)                 | 98,1 (12,9)    | <0,0001 |
| <b>Hipertensão arterial</b>      |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| Sim                              | 937 (27,8)              | 379 (57,3)     |         | 468 (24,0)                  | 161 (53,3)     |         |
| <b>Diabetes</b>                  |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| Sim                              | 463 (13,7)              | 256 (38,6)     |         | 221 (11,3)                  | 100 (33,1)     |         |
| <b>HOMA_IR</b>                   | 1,93 (2,22)             | 3,57 (3,59)    | <0,0001 | 1,90 (1,70)                 | 3,64 (2,68)    | <0,0001 |
| <b>Aspartato trans (U/L)</b>     | 23,8 (10,8)             | 27,0 (14,4)    | <0,0001 | 22,3 (6,20)                 | 25,6 (9,92)    | <0,0001 |
| <b>Alanina trans (U/L)</b>       | 23,3 (15,9)             | 29,5 (19,1)    | <0,0001 | 21,5 (10,3)                 | 29,0 (18,3)    | <0,0001 |
| <b>Razão AST/ALT</b>             |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| <1,0                             | 791 (26,2)              | 275 (46,1)     |         | 444 (25,1)                  | 129 (49,4)     |         |
| >1,0                             | 2224 (73,8)             | 322 (53,9)     |         | 1324 (74,9)                 | 132 (50,6)     |         |
| <b>Gama glutamil trans (U/L)</b> | 28,0 (37,1)             | 41,3 (47,7)    | <0,0001 | 25,3 (20,4)                 | 42,8 (43,6)    | <0,0001 |
| <b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>    | 62,1 (14,5)             | 56,9 (13,5)    | <0,0001 | 61,9 (14,1)                 | 56,7 (14,5)    | <0,0001 |
| <b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>    | 130,0 (33,7)            | 137,3 (37,7)   | <0,0001 | 128,9 (32,8)                | 131,9 (34,9)   | 0,143   |
| <b>Colesterol total</b>          | 214,6 (40,8)            | 225,5 (45,4)   | <0,0001 | 212,6 (38,4)                | 219,3 (41,9)   | 0,005   |
| <b>Triglicérides (mg/dL)</b>     | 114,1 (87,6)            | 157,7 (83,6)   | <0,0001 | 110,2 (69,0)                | 156,3 (81,5)   | <0,0001 |
| <b>Atividade física</b>          |                         |                | 0,002   |                             |                | 0,006   |
| Inativo                          | 2522 (76,0)             | 535 (81,6)     |         | 1556 (81,1)                 | 262 (87,6)     |         |
| Ativo                            | 795 (24,0)              | 121 (18,4)     |         | 363 (18,9)                  | 37 (12,4)      |         |
| <b>Esteatose hepática</b>        |                         |                | <0,0001 |                             |                | <0,0001 |
| Normal                           | 2393 (71,1)             | 284 (42,8)     |         | 1347 (69,0)                 | 121 (40,1)     |         |
| Leve                             | 675 (20,0)              | 189 (28,5)     |         | 428 (21,9)                  | 90 (29,8)      |         |
| Moderada                         | 265 (7,9)               | 149 (22,5)     |         | 152 (7,8)                   | 70 (23,2)      |         |
| Grave                            | 35 (1,0)                | 41 (6,2)       |         | 26 (1,3)                    | 21 (7,0)       |         |

Tabela 5. Regressão logística para a associação entre ácido úrico e DHGNA de acordo com consumo de frutose e sexo.

| <b>HOMENS</b>                               |                  |                  |                  |
|---|------------------|------------------|------------------|
| <b>CONSUMO ELEVADO DE FRUTOSE (n=2265)</b>  |                  |                  |                  |
|   | Sem ajuste       | Modelo 1         | Modelo 2         |
| Normouricêmico                              | 1                | 1                | 1                |
| Hiperuricêmico                              | 2.50 (2.02-2.97) | 2.51 (2.06-3.05) | 1.54 (1.23-1.94) |
| <b>CONSUMO ADEQUADO DE FRUTOSE (n=2044)</b> |                  |                  |                  |
|   | Sem ajuste       | Modelo 1         | Modelo 2         |
| Normouricêmico                              | 1                | 1                | 1                |
| Hiperuricêmico                              | 2.35 (1.92-2.87) | 2.34 (1.91-2.87) | 1.39 (1.10-1.77) |
| <b>MULHERES</b>                             |                  |                  |                  |
| <b>CONSUMO ELEVADO DE FRUTOSE (n=4031)</b>  |                  |                  |                  |
|   | Sem ajuste       | Modelo 1         | Modelo 2         |
| Normouricêmico                              | 1                | 1                | 1                |
| Hiperuricêmico                              | 3.28 (2.76-3.87) | 3.12 (2.62-3.71) | 1.53 (1.25-1.88) |
| <b>CONSUMO ADEQUADO DE FRUTOSE (n=2257)</b> |                  |                  |                  |
|   | Sem ajuste       | Modelo 1         | Modelo 2         |
| Normouricêmico                              | 1                | 1                | 1                |
| Hiperuricêmico                              | 3.33 (2.60-4.26) | 3.11 (2.41-4.01) | 1.31 (0.96-1.77) |

Modelo 1: idade, raça e escolaridade

Modelo 2: modelo 1 + IMC, hipertensão, diabetes, tabagismo, circunferência da cintura, LDL, HDL-colesterol, triglicerídeos, gama glutamil transferase ( $\gamma$ -GT), medicamentos tiazídicos e atividade física.

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1 Associação entre o ácido úrico e DHGNA

Para fins de contextualização o presente estudo encontrou uma prevalência de DHGNA de 38,5% (44,9% em homens e 34,0% em mulheres), dados que parecem elevados quando comparados a outros países como, Estados Unidos (33,8%)<sup>(44)</sup>; Índia (29,4% na população geral; 33,9% em homens e 23,5% em mulheres)<sup>(99)</sup>; Coreia do Sul (25,8% na população geral; 32,2% em homens e 17,4% em mulheres)<sup>(39)</sup>; Itália (25,0%)<sup>(100)</sup>; Israel (30,0% na população geral; 38,0% em homens e 21,0% em mulheres)<sup>(101)</sup>; e Japão (29,0%).<sup>(102)</sup>

É importante ressaltar que os valores de ácido úrico sérico encontrados são muito parecidos dentre os estudos com diferentes populações, para homens e mulheres como mostra o quadro a seguir:

Quadro 3. Valores mínimos e máximos de ácido úrico sérico, de acordo com sexo, encontrados em alguns estudos mencionados abaixo, para comparação com o presente estudo.

|                           | HOMENS             |                    | MULHERES           |                    |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                           | Valores inferiores | Valores superiores | Valores inferiores | Valores superiores |
| Presente estudo           | <5.2 mg/dl         | >7.1mg/dl          | <3.8 mg/dl         | >5.8 mg/dl         |
| China (Xu, 2010)          | ≤5.0 mg/dl         | ≥6.9 mg/dl         | ≤3.4 mg/dl         | ≥5.0 mg/dl         |
| South Korea (Hwang, 2011) | <5.1 mg/dl         | >6.4 mg/dl         | <3.5 mg/dl         | >4.6 mg/dl         |
| China (Cai, 2013)         | ≤4.7 mg/dl         | ≥7,0 mg/dl         | ≤3,3 mg/dl         | ≥6.0 mg/dl         |
| USA (Sirota, 2013)        | <5.2 mg/dl         | >6.9 mg/dl         | <3.7 mg/dl         | >5.3 mg/dl         |
| China (Wu, 2015)          | ≤5,5 mg/dl         | ≥7,3 mg/dl         | ≤3.9 mg/dl         | ≥5,2 mg/dl         |
| Índia (Valiyakath, 2015)  | ≤5.0 mg/dl         | >7.0 mg/dl         | ≤4.0 mg/dl         | >6.0 mg/dl         |
| China (Yang, 2018)        | <4.7 mg/dl         | >6,8 mg/dl         | <3.6 mg/dl         | >5,4 mg/dl         |

Assim, este estudo encontrou associação entre níveis de ácido úrico e a DHGNA, tanto para homens quanto para mulheres, onde quanto mais elevados os níveis de ácido úrico sérico, maior a chance da presença de DHGNA, mesmo após ajuste para covariáveis.

Esses achados suportam os resultados de um estudo com 10.732 adultos não-diabéticos que participaram do *III National Health and Nutrition Examination Survey*

1988-1994, nos Estados Unidos. Os autores encontraram evidências para DHGNA significativamente maior em pacientes com valores altos de ácido úrico sérico (3º e 4º quartis) em comparação com os indivíduos nos quartis mais baixos. Além disso, após o ajuste dos fatores de risco conhecidos (hipertensão, circunferência da cintura, triglicerídeos, HDL, resistência à insulina, taxa de filtração glomerular e aspartato aminotransferase), o ácido úrico estava associado à DHGNA (OR 1,43 IC 95% - 1,16 - 1,76  $p < 0,001$ ), comparando-se o primeiro com o último quartil. Então concluíram que o nível elevado de ácido úrico sérico está associado de forma independente com a DHGNA diagnosticada com ultrassom, e ainda com a severidade crescente da doença.<sup>(24)</sup> Outro estudo nos Estados Unidos, mostrou que indivíduos com hiperuricemia tiveram 40% mais chances de ter DHGNA, mesmo após os ajustes para idade, sexo, raça, consumo de álcool, IMC, glicemia de jejum, pressão sistólica, HDL-C sérico e TG sérico (RC=1,4 - IC 95% 1,1-1,9).<sup>(44)</sup>

Outros estudos também encontraram que indivíduos com hiperuricemia eram mais susceptíveis em ter um diagnóstico definitivo de DHGNA, e ainda que existe estreita correlação entre o nível de ácido úrico sérico e a gravidade histológica dos danos hepáticos relacionados com DHGNA.<sup>(2,42,47)</sup> Um estudo na China, com dois grupos étnicos diferentes também encontrou associação positiva entre o ácido úrico sérico e a presença de DHGNA.<sup>(103)</sup> Além disso, outros estudos também mostraram aumento da gravidade da DHGNA, de acordo com o aumento dos níveis séricos de ácido úrico.<sup>(99,104)</sup>

Estudos longitudinais, destinados a investigar melhor a relação causal, também revelaram associação significativa entre a DHGNA e ácido úrico sérico.<sup>(105)</sup> Na China, um estudo de coorte também associou a DHGNA com altos níveis de ácido úrico sérico. Um total de 2.383 indivíduos inicialmente livres de DHGNA foram acompanhados por quatro anos e 15,2% (363/2383) desenvolveram DHGNA. Aqueles com hiperuricemia tiveram uma incidência cumulativa mais alta do que aqueles com normouricemia.<sup>(5)</sup>

Lee et al.<sup>(42)</sup> fizeram um estudo de coorte retrospectivo (5 anos), avaliando o nível de ácido úrico sérico como preditor de desenvolvimento de DHGNA em indivíduos aparentemente saudáveis e mostraram uma relação temporal entre a hiperuricemia e o desenvolvimento de DHGNA.

E ainda estudos que avaliaram essa associação de forma linear encontraram que para cada aumento de 1 mg de ácido úrico sérico, aumenta cerca de 21% o risco de desenvolver DHGNA.<sup>(2,106)</sup>

Na China alguns estudos mostraram que a hiperuricemia aumenta o risco de DHGNA em mulheres mais do que em homens.<sup>(5,45,104,107)</sup> Por um outro lado, o estudo de Yu et al.<sup>(108)</sup>, mostrou que a associação de ácido úrico sérico com DHGNA estava muito mais intimamente relacionada entre os homens do que entre as mulheres e homens com hiperuricemia apresentaram maior risco de DHGNA.

Uma meta-análise conduzida em Yantai, na China com um total de 117.712 participantes e prevalência de DHGNA de 24,2%, encontrou que indivíduos com hiperuricemia tiveram um risco obviamente aumentado de DHGNA em comparação com aqueles sem hiperuricemia (RC = 1,79, IC 95% 1,55-2,07,  $p < 0,001$ ). O aumento do risco de DHGNA foi associado com hiperuricemia em homens (RC = 1,26, IC 95% 1,15-1,37,  $p < 0,001$ ) e mulheres (RC = 2,01, IC 95% 1,58-2,56,  $P < 0,001$ ).<sup>(109)</sup>

Uma revisão sistemática em estudos transversais, retrospectivos e prospectivos, mostrou que níveis elevados de ácido úrico sérico aumentaram o risco de DHGNA. O risco de DHGNA pareceu mais pronunciado entre as mulheres do que entre os homens.<sup>(110)</sup> Outra meta-análise, realizada por Darmawan et al.<sup>(41)</sup>, revelou que a associação entre ácido úrico sérico e DHGNA foi significativa em ambos os sexos, com maior risco nas mulheres.

A DHGNA, embora possa aparecer em todas as fases da vida, tem maior prevalência na quarta ou quinta década de vida, considerando que apesar dos estudos sugerirem uma distribuição muito semelhante em ambos os sexos, existe uma tendência

maior para as mulheres liderarem este ranking com o passar da idade.<sup>(6)</sup> No ELSA-Brasil, os dados mostraram que o aumento do ácido úrico era expressivo entre a quarta e quinta década para os homens e entre a quinta e sexta década para as mulheres.

Para ilustrar os resultados dos estudos mencionados anteriormente o quadro abaixo traz uma relação das razões de chances encontradas em cada um deles, bem como os resultados do estudo aqui apresentado.

Quadro 4. Razões de chances e intervalo de confiança 95% (após ajuste para covariáveis) para associação entre DGHNA e ácido úrico em estudos realizados em diferentes países no período de 2010 a 2020.

|                          | HOMENS             | MULHERES           | GERAL              |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Presente estudo          | 1,82 (1,44 – 2,30) | 1,45 (1,18 – 1,78) |                    |
| China (Li et al., 2009)  |                    |                    | 1,29 (1,07-1,56)   |
| China (Xu, 2010)         |                    |                    | 1,62 (1,26 – 2,08) |
| South Korea (Lee, 2010)  |                    |                    | 1,84 (1,25 – 2,71) |
| South Korea Hwang, 2011  | 1,46 (1,17 – 1,82) | 2,13 (1,43 – 3,18) |                    |
| China (Cai, 2013)        |                    |                    | 3,25 (2,30 – 4,59) |
| Cidade Uyghur            |                    |                    | 3,05 (2,32 – 4,02) |
| Cidade Han               |                    |                    |                    |
| USA (Sirota, 2013)       | 1,54 (1,11- 2,13)  | 1,50 (1,15 – 1,95) |                    |
| USA (Shih, 2015)         |                    |                    | 1,7 (1,1 – 2,5)    |
| China (Wu, 2015)         | 1,25 (0,98 – 1,60) | 2,36 (1,70 – 3,26) |                    |
| Índia (Valiyakath, 2015) | 2,07 (1,37 – 2,81) | 1,99 (1,23 – 3,09) |                    |
| China (Liang, 2015)      |                    |                    | 3,71 (2,83 – 4,88) |
| China (Yang, 2017)       | 1,44 (1,02–2,02)   | 2,14 (1,05–4,36)   |                    |
| China (Yang, 2018)       | 2,74 (2,00 – 3,76) | 4,60 (3,39-6,24)   |                    |

Embora a prevalência da esteatose hepática seja maior em indivíduos com sobrepeso e obesidade, alguns estudos têm apresentado um cenário interessante quando se coloca em perspectiva a associação com o ácido úrico. Um estudo, também com dados do *III National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994*, mostrou que pacientes não obesos também podem apresentar DHGNA. Os indivíduos eutróficos, com DHGNA, eram mais jovens e apresentavam menos fatores associados à síndrome metabólica. Verificou-se ainda a presença da doença em 7% de pessoas com peso adequado.<sup>(27,111)</sup> E ainda, vários estudos com diferentes populações mostraram que o peso corporal dentro dos limites normais não oferece nenhuma

garantia de manter-se livre da DHGNA.<sup>(112-114)</sup> Outro estudo em uma população coreana de indivíduos não obesos, foram analisados 2.058 participantes de um programa de check-up médico. Naquele estudo, a prevalência de DHGNA foi de 12,4% na população não obesa e não diabética. A análise de regressão logística binária multivariada também mostrou que níveis de ácido úrico sérico mais elevados estavam associados à presença de DHGNA.<sup>(115)</sup> Esses resultados levaram à hipótese de que a qualidade da dieta poderia estar intimamente envolvida nessa condição.

## **7.2 Associação entre o consumo de frutose, ácido úrico e a DHGNA**

Analisando o perfil dietético da população estudada, verificou-se que o consumo calórico está acima das recomendações (2.000 kcal/dia), 48,8% acima da recomendação para os homens e 26,9% acima da recomendação para as mulheres.

Estudos têm associado o excesso de consumo calórico, alto consumo de carboidratos simples (frutose e sacarose) e ingestão elevada de lipídios, especialmente rica em gordura trans / saturada e colesterol com o acúmulo de lipídios hepáticos e a progressão da DHGNA.<sup>(116)</sup> Um estudo realizado em São Paulo, Brasil, em um Ambulatório de Esteatose Hepática de uma Universidade Federal, verificou valores também elevados de consumo alimentar: 26% dos participantes apresentou ingestão energética excessiva, 30% consumo elevado de gordura, 88% ingestão de gordura saturada acima das recomendações diárias.<sup>(117)</sup> Esses dados concordam com a revisão feita por Yasutake et al.<sup>(118)</sup>, em que avaliaram os hábitos alimentares de portadores de DHGNA, e constataram que o excesso energético, excesso de carboidratos e a obesidade correlacionavam-se ao desenvolvimento da DHGNA.

Com relação ao consumo de açúcares simples, neste estudo houve um consumo médio de 54,7g/dia de sacarose (dissacarídeo) pelos homens e 64,3 g/dia pelas mulheres. Quanto a frutose, 27,9 g/dia pelos homens e 31,1 g/dia pelas mulheres. Isto representa uma elevada ingestão total de açúcares simples tanto pelos homens quanto

pelas mulheres, ou seja, acima da recomendação da OMS (2015), que é menos de 10% das valor calórico total/dia.

Este estudo encontrou associação positiva entre o ácido úrico e a DHGNA dentre as mulheres com alto consumo de frutose, o que não aconteceu dentre aquelas com consumo adequado de frutose. Para os homens com consumo elevado de frutose houve maior associação entre o ácido úrico e a DHGNA, mesmo após ajustes para covariáveis.

A hipótese de que existe uma associação entre o consumo de frutose e o ácido úrico sérico foi reportada em um estudo com ratos que mostrou associação entre a frutose proveniente da dieta e as concentrações de ácido úrico.<sup>(119)</sup> Além disso, Siqueira et al.<sup>(120)</sup>, ao avaliar a associação entre o consumo de refrigerantes, frutose dietética e sucos de frutas não processados e não açucarados com hiperuricemia em uma análise transversal dos dados da linha de base do ELSA-Brasil, verificaram alto consumo de frutose nos homens e o moderado e alto nas mulheres, associados à hiperuricemia. Todas as categorias de consumo de refrigerantes foram linearmente associadas ao aumento dos níveis séricos de ácido úrico. Assim a frutose parece ter um papel importante na associação entre ácido úrico e DHGNA.

Até o momento não encontramos nenhum estudo que avaliou a associação entre o ácido úrico e a DHGNA, estratificado pelo consumo de frutose. Muitos estudos analisaram essa associação separadamente. Um estudo com 73 participantes com resultados de biópsia hepática, encontrou consumo mais elevado de frutose em participantes com DHGNA comparado com controles.<sup>(59)</sup> Abdelmalek et al.<sup>(121)</sup>, analisaram uma amostra de 341 adultos com DHGNA, provenientes do *Clinical Research Networ*, usando um questionário de frequência alimentar (1998) e com diagnóstico de DHGNA feito por biópsia. Considerando apenas o consumo de refrigerantes, encontraram associação da frutose com altos níveis de ácido úrico e fibrose do fígado.



Outro estudo, com 271 crianças e adolescentes obesos com DHGNA, também diagnosticados por biópsia, encontrou que o consumo de frutose e o ácido úrico estavam independentemente associados com esteato-hepatite, também encontrou uma associação entre a frutose e a hiperuricemia, após ajustes para covariáveis.<sup>(122)</sup> Outro estudo com 592 adolescentes, em uma análise longitudinal com três anos de seguimento, reportou o elevado consumo de frutose como um fator de risco para o desenvolvimento da DHGNA dentre os participantes obesos.<sup>(123)</sup>

Estudos populacionais demonstraram consumo de alta ingestão de bebidas e alimentos que contêm frutose nos indivíduos com DHGNA e com a presença concomitante de síndrome metabólica. Mostraram ainda que esta condição está associada à indução da lipogênese com hipertrigliceridemia, resistência à insulina, e ao estresse oxidativo.<sup>(124)</sup> A ingestão diária de grande quantidade de frutose parece ser preditiva dos níveis de ácido úrico.<sup>(125)</sup> O que se observou neste presente estudo, onde o consumo de frutose é maior no último quintil para as mulheres.

Diferenças no tamanho da amostra, idade dos participantes, métodos de diagnóstico, desenho do estudo e estratégia de análise, tornam complicada a comparação com nossos achados.

Nosso objetivo não era avaliar o mecanismo envolvido nessa associação, porém, podemos especular que o metabolismo hepático da frutose pela frutoquinase C resulta na quebra do AMP em IMP, gerando ácido úrico.<sup>(126)</sup> E um alto consumo de frutose parece estar associado com o desenvolvimento de muitas complicações metabólicas. Alguns estudos sugerem que um alto consumo calórico proveniente da frutose aumenta a adiposidade visceral.<sup>(127)</sup> relacionados com aumento da circunferência da cintura, dislipidemia, e resistência a insulina, que em conjunto com o aumento no ácido úrico sérico pode contribuir para o desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica.<sup>(126,128)</sup> E ainda, estudos com marcadores de isótopos estáveis mostraram que o efeito lipogênico da frutose não é mediado exclusivamente por sua produção do

excesso de substratos da lipogênese *de novo*, mas sim por alterações em outra vias que impactam o metabolismo intracelular de macronutrientes e de ácido úrico gerado pelo metabolismo da frutose que podem aumentar esses efeitos.<sup>(72)</sup>

### **7.3 Pontos fortes e limitações**

Este estudo tem como vantagem o grande tamanho da amostra que permitiu análises estratificadas por subgrupos. A disponibilidade de dados extensos e completos sobre uma ampla gama de fatores de risco, que permitiu analisar de forma abrangente a relação entre o ácido úrico sérico e a DHGNA, levando-se em consideração outros fatores possivelmente envolvidos. E ainda, como destaque tem-se a diversidade racial, os protocolos padronizados, questionários e medidas seguindo padrões internacionais realizados por profissionais capacitados e certificados, contando ainda com contínuo controle de qualidade.<sup>(91)</sup>

É preciso também considerar algumas limitações, o caráter transversal do estudo que não permite avaliar a causalidade reversa. O diagnóstico de DHGNA que foi realizado por ultrassonografia, método relativamente pouco sensível comparado à da tomografia computadorizada, embora estudos recentes tenham mostrado que a ultrassonografia permite uma confiabilidade e precisão na detecção da gordura no fígado.<sup>(34,129)</sup>

## **8. CONCLUSÃO**

Os resultados encontrados neste estudo confirmaram a hipótese inicial de uma associação entre níveis séricos de ácido úrico e a presença de DHGNA. E ainda que, o consumo de frutose parece influenciar na associação entre o ácido úrico e a DHGNA, uma vez que essa associação foi maior dentre aqueles com consumo elevado de frutose, para homens e especialmente para mulheres. Este estudo também mostrou uma proporção maior de homens hiperuricêmicos e com DHGNA comparados com as mulheres; e que as medidas antropométricas, metabólicas, de pressão arterial e de função hepática eram aumentadas conforme o aumento no nível de ácido úrico sérico, em ambos os sexos.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(October 2016):81–4.
2. Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci Rep.* 2015;5(May):1–14.
3. Oliveira CP, Stefano JT, Carrilho FJ. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2017;6(5):350–2.
4. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(8):1166–72.
5. Yang C, Yang S, Xu W, Zhang J, Fu W, Feng C. Association between the hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease risk in a Chinese population: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(5):1–12.
6. Farrell GC, George J, Hall PDM, Mccullough AJ. and Related Fatty Liver Disorders. 2005;1–12.
7. Sun DQ, Wu SJ, Liu WY, Lu Q Di, Zhu GQ, Shi KQ, et al. Serum uric acid: A new therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(3):375–87.
8. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017;9(16):715–32.
9. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. Vol. 62, *Journal of Hepatology.* Elsevier; 2015. p. S47–64.
10. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291–326.
11. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol.* 2015;7(11):1450–9.
12. Mikolasevic I, Milic S, Wensveen TT, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 2016;22(43):9488–505.
13. Huang Q, Yu J, Zhang X, Liu S, Ge Y. Association of the serum uric acid level with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Reports.* 2016;5(2):188–92.
14. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxì A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

- Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(7):757–66.
15. de Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48(SUPPL. 1):104–12.
  16. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol*. 2017;23(23):4146–57.
  17. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 9];23(36):6571–92. Available from: <http://www.f6publishing.com>
  18. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
  19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005–23.
  20. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38–45.
  21. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205–14.
  22. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274–85.
  23. Fan N, Zhang L, Xia Z, Peng L, Wang Y, Peng Y. Sex-Specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
  24. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism* [Internet]. 2013;62(3):392–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.013>
  25. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Borsatti A, Neri P, Pulvirenti M, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis*. 2002;34(3):204–11.
  26. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res* [Internet].

- 2017;8(5):537–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004>
27. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun 1;64(6):1388–402.
  28. Wang L, Guo J, Lu J. Risk factor compositions of nonalcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females. *Oncotarget*. 2016;7(24):35632–42.
  29. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian society of hepatology consensus. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(2):118–22.
  30. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–73.
  31. Oliveira CPMS, Da Costa Gayotto LC, Tatai C, Della Bina BI, Janiszewski M, Lima ES, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. *J Cell Mol Med*. 2002;6(3):399–406.
  32. Lombardi R, Pisano G, Fargion S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4).
  33. da Silva L de CM, de Oliveira JT, Tochetto S, de Oliveira CPMS, Sigrist R, Chammas MC. Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease. *Radiol Bras*. 2020;53(1):47–55.
  34. Goulart AC, Oliveira IRS de, Alencar AP, Santos MSC dos, Santos IS, Martines BMR, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2015;133(2):115–24.
  35. McCullough AJ. The Epidemiology and Risk Factors of NASH. *Fat Liver Dis NASH Relat Disord*. 2007;23–37.
  36. 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.
  37. Duarte SMB, Stefano JT, Vanni DS, Carrilho FJ, De Oliveira CPMS. Impact of current diet at the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):431–9.
  38. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism [Internet]*. 2016;65(8):1038–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
  39. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):175–80.
  40. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated

- oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2007;293(2):584–96.
41. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):136–47.
  42. Lee JW, Cho YK, Ryan MC, Kim H, Lee SW, Chang E, et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: A 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver*. 2010;4(3):378–83.
  43. Jesus JK. Hiperuricemia como fator de risco cardiovascular. 2011; Available from: [https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62258/2/Hiperuricemia como fator de risco cardiovascular.pdf](https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62258/2/Hiperuricemia%20como%20fator%20de%20risco%20cardiovascular.pdf)
  44. Shih MH, Lazo M, Liu SH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc [Internet]*. 2015;114(4):314–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.11.014>
  45. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, Ahn HY. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*. 2011;26(3):386–91.
  46. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1031–5.
  47. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *J Hepatol [Internet]*. 2009;50(5):1029–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.021>
  48. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci*. 2007;4(2):83–93.
  49. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: A critical review. *Nutrients*. 2017;9(4):1–15.
  50. Burns CM, Wortmann RL IL et al. Distúrbios o metabolismo das purinas e das pirimidinas. In: *Medicina Interna de Harrison*. 18th ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda; 2013. p. 3181–7.
  51. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–28.
  52. Scott GS, Hooper DC. The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Med Hypotheses*. 2001;56(1):95–100.
  53. Serpa Neto A, Rossi FMB, Valle LGM, Teixeira GK, Rossi M. Relation of uric acid with components of metabolic syndrome before and after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(1):38–45.
  54. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. 2005;20(2):125–33.

55. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(3):365–71.
56. Nery RA, Kahlow BS, Skare TL, Tabushi FI, do Amaral e Castro A. Uric Acid and Tissue Repair. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(4):290–2.
57. Cristina M, Barbosa C, Brandão AA, Pozzan R, Eliane M, Magalhães C, et al. Associação entre Ácido Úrico e Variáveis de Risco Cardiovascular em uma População Não Hospitalar.
58. Kac G, Velásquez-Meléndez G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. *Cad Saude Publica*. 2003;19(suppl 1):S4–5.
59. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):993–9.
60. Wanderley EN, Ferreira VA. Obesity: A plural perspective. *Cienc e Saude Coletiva*. 2010;15(1):185–94.
61. Moreno Gaino N, Vieira Da Silva M. CoNSuMo DE FRuToSE E iMPACTo NA SAÚDE huMANA. Vol. 18, Segurança Alimentar e Nutricional. 2011.
62. Nacional P, Alimentares G, Alimentar G. OMS recomenda que os países reduzam o consumo de açúcar entre adultos e crianças. 2015;2–3.
63. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap*. 2010;91(November 2008):1–166.
64. Alimentação Saudável P. GUIA ALIMENTAR PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA.
65. Anderson, Annie , Reid, Jenny, Thomson M. Guideline: Sugars intake for adults and children. *World Heal Organ*. 2018;57(6):1716–22.
66. Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *J Exp Biol*. 2018;121.
67. Thompson FE, McNeel TS, Dowling EC, Midthune D, Morrissette M, Zeruto CA. 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 [Internet]*. 2009;109(8):1376–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2009.05.002>
68. SACN. Carbohydrates and Health. TSO Station Off. 2015;(August):1–6.
69. Jin J. Dietary guidelines for Americans. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;315(5):528.
70. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard B V., Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2009;120(11):1011–20.



71. Koopman KE, Caan MWA, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: A randomized controlled trial. *Hepatology* [Internet]. 2014 Aug 13 [cited 2020 Nov 9];60(2):545–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27149>
72. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014;6(12):5679–703.
73. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23–46.
74. Stanhope KL. Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome [Internet]. Vol. 63, *Annual Review of Medicine*. 2012 [cited 2020 Nov 9]. p. 329–43. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-042010-113026>
75. Crespo Barreiros R, Bossolan G, Enoir C, Trindade P. Fructose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados Fructose in humans: metabolic effects, clinical utilization, and associated inherent errors. Vol. 18, | 377 *Rev. Nutr.* 2005.
76. Jensen T, Niwa K, Hisatome I, Kanbay M, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez CA, et al. Increased Serum Uric Acid over five years is a Risk Factor for Developing Fatty Liver. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30267-2>
77. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1282–93.
78. Yamazaki T, Nakamori A, Sasaki E, Wada S, Ezaki O. Fish oil prevents sucrose-induced fatty liver but exacerbates high-safflower oil-induced fatty liver in ddY mice. *Hepatology*. 2007;46(6):1779–90.
79. Gomes ACS, Jardim BG, Alves MAR. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Síndrome Metabólica: aspectos nutricionais. *Alm Multidiscip Pesqui*. 2014;1(2):76–86.
80. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. *Eur J Nutr*. 2016;55(s2):45–53.
81. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343–51.
82. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(3):726–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>
83. Lotufo PA. Setting up the longitudinal study for adult health (ELSA-Brasil). *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):3–9.

84. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315–24.
85. Chor D, Alves MG de M, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina M del CB, et al. Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboracao de instrumento multidimensional. *Rev Saude Publica.* 2013;47(suppl 2):27–36.
86. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimente RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(2):63–71.
87. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic - World Health Organization - Google Books [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://books.google.com.br/books>
88. World Health Organisation (WHO). WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. 2008;(December):8–11. Available from: <http://www.who.int>
89. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, de Souza Menezes GM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(2):105–12.
90. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo P, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(2):54–62.
91. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(suppl 2):37–47.
92. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFP de L, Queiroz EC de, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):281–7.
93. Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. *PLoS One.* 2015;10(6):1–14.
94. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. Capítulo 14 – Crise Hipertensiva. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3).
95. Molina M del CB, Benseñor IM, Cardoso L de O, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica.* 2013;29(2):379–89.
96. Willett WC, Howe R. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies @ 3. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(Suppl):1220S–8S.

97. Pires RK, Luft VC, Araújo MC, Bandoni D, Molina MDC, Chor D, et al. Critical analysis of the revised diet quality index for the Brazilian population (Dqi-r): Its application in ELSA-Brasil. *Cienc e Saude Coletiva*. 2020;25(2):703–13.
98. Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida M da C, Barreto SM, Aquino EML. Leisure-time physical activity, but not commuting physical activity, is associated with cardiovascular risk among ELSA-Brasil participants. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(1):36–43.
99. Valiyakath S. Commerce Radiodiagnosis Association Between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Tertiary Care Center in Northern Valiyakath Assistant Professor, Department of Radiodiagnosis, Academy of medical sciences, Pariyaram, Kerala, India. 2015;(12):177–9.
100. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44–52.
101. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2006;26(7):856–63.
102. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med*. 2005;22(9):1141–5.
103. Cai W, Wu X, Zhang B, Miao L, Sun Y, Zou Y, et al. Serum uric acid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(8):617–22.
104. Yang H, Li D, Song X, Liu F, Wang X, Ma Q, et al. Joint associations of serum uric acid and ALT with NAFLD in elderly men and women: A Chinese cross-sectional study. *Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. J Transl Med* [Internet]. 2018;16(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1657-6>
105. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: A prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):1–6.
106. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198–207.
107. Wu SJ, Zhu GQ, Ye BZ, Kong FQ, Zheng ZX, Zou H, et al. Association between sex-specific serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: A large population-based study. *Med (United States)*. 2015;94(17):e802.
108. Yu XL, Shu L, Shen XM, Zhang XY, Zheng PF. Gender difference on the relationship between hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease among Chinese: An observational study. *Med (United States)*. 2017 Sep 1;96(39).
109. Gong S, Song J, Wang L, Zhang S, Wang Y. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J*

- Gastroenterol Hepatol. 2016;28(2):132–8.
110. Zhou Y, Wei F, Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Biochem [Internet]. 2016;49(7–8):636–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.12.010>
  111. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. Med (United States). 2012;91(6):319–27.
  112. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: A multicenter large retrospective study. J Gastroenterol. 2012;47(5):586–95.
  113. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: Only a matter of weight gain and weight loss? J Hepatol [Internet]. 2015;62(1):15–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.023>
  114. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(1):24–32.
  115. Cho HC. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Korean population. Gut Liver. 2016;10(1):117–25.
  116. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(S4):81–7.
  117. Crispim FGS, Elias MC, Parise ER. Dietary intake of patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Comparison between the presence and absence of Nonalcoholic Steatosis and Metabolic Syndrome. Rev Nutr. 2016;29(4):495–505.
  118. Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K, Nakashima M, Nakamuta M, Enjoji M. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20(7):1756–67.
  119. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol - Ren Physiol. 2006;290(3):625–31.
  120. Siqueira JH, Mill JG, Velasquez-Melendez G, Moreira AD, Barreto SM, Benseñor IM, et al. Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: Cross-sectional analysis from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). Nutrients. 2018;10(8):1–15.
  121. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;51(6):1961–71.
  122. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. J Hepatol [Internet]. 2017;66(5):1031–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.025>

123. O'Sullivan TA, Oddy WH, Bremner AP, Sherriff JL, Ayonrinde OT, Olynyk JK, et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):624–31.
124. Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: Emerging mechanisms of disease. *Nutrients.* 2017;9(4):1–16.
125. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9(9):1–20.
126. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. Vol. 68, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 1063–75.
127. Softic S, Gupta MK, Wang GX, Fujisaka S, O'Neill BT, Rao TN, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest.* 2017;127(11):4059–74.
128. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem [Internet].* 2012;23(3):203–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.09.006>
129. Ibañeta C, Correa-Burrows P, Burrows R, Barrera G, Kim E, Hirsch S, et al. Accuracy of a Semi-quantitative ultrasound method to determine liver fat infiltration in early adulthood. *Diagnostics.* 2020;10(6):1–13.

# **ANEXO**

**CARTA DE APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



São Paulo, 23 de abril de 2018.

*Il<sup>mo</sup>(a). S<sup>ra</sup>(a).*

**Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo**

**Pesquisador(a) responsável**

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Associação entre níveis de ácido úrico sérico com risco para Doença Gordurosa Hepática Não Alcoólica (NAFLD) nos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil”

**Pesquisadora executante:** Clara Korukian Freiberg

**CAAE:** 86807318.9.0000.0076

**Registro CEP-HU/USP:** 1703/18

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 20 de abril de 2018 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

**O primeiro relatório está previsto para 20 de outubro de 2018.**

Atenciosamente,



**Dr. Mauricio Seckler**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**  
**Hospital Universitário da USP**