

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Virgínia Capistrano Fajardo

**CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E ADESÃO À *DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION* E NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO,
PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE HIPERURICEMIA EM PARTICIPANTES DO
ELSA-Brasil**

Belo Horizonte
2022

Virgínia Capistrano Fajardo

**CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E ADESÃO À *DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION* E NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO,
PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE HIPERURICEMIA EM PARTICIPANTES DO
ELSA-Brasil**

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosa Weiss Telles
Coorientadores: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Prof^a. Dr^a. Sandhi Maria Barreto, Prof^a. Dr^a. Carolina Gomes Coelho.

Belo Horizonte

2022

F175c Fajardo, Virgínia Capistrano.
Consumo de alimentos ultraprocessados e adesão à Dietary Approaches to stop Hypertension e níveis de Ácidos Úrico, prevalência e incidência de Hiperuricemia em pacientes de ELSA-Brasil [recursos eletrônicos]. / Virgínia Capistrano Fajardo. - - Belo Horizonte: 2022.
2022f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Rosa Weiss Telles.
Coorientador (a): Antônio Luiz Pinho Ribeiro; Sandhi Maria Barreto; Carolina Gomes Coelho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Alimento Processado. 2. Abordagens Dietéticas para Conter a Hipertensão. 3. Hiperuricemia. 4. Ácido Úrico. 5. Dissertação Acadêmica. I. Telles, Rosa Weiss. II. Ribeiro, Antônio Luiz Pinho. III. Barreto, Sandhi Maria. IV. Coelho, Carolina Gomes. V. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. VI. Título.
NLM: WA 708

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof^a. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDA DE MEDICINA

Diretor: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Vice diretora: Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^a. Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Prof^a. Luciana Costa Faria

Colegiado:

Prof^a. Claudia Alves Couto

Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^a. Karina Braga Gomes Borges

Prof^a. Luciana Costa Faria

Prof^a. Luciana Diniz Silva

Prof^a. Melissa Orlandin Premaor

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fábia Carolina Pereira Resende – Representante Discente



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E ADERÊNCIA À DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION E NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO, PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE HIPERURICEMIA EM PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL

VIRGINIA CAPISTRANO FAJARDO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia vinte e cinco de novembro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Rosa Weiss Telles - Orientadora
UFMG

Sandhi Maria Barreto - Coorientadora
UFMG

Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Coorientador
UFMG

Carolina Gomes Coelho - Coorientadora
UFMG

Luciana Diniz Silva
UFMG

Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz
UFMG

Ricardo Fuller
USP

Sheila Maria Alvim de Matos
UFBA

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Rosa Weiss Telles, Professora do Magistério Superior**, em 05/12/2022, às 13:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Coordenador(a)**, em 05/12/2022, às 14:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Gomes Coelho, Professora do Magistério Superior**, em 05/12/2022, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria de Fatima Haueisen Sander Diniz, Membro de comissão**, em 05/12/2022, às 15:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Diniz Silva, Professora do Magistério Superior**, em 05/12/2022, às 17:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sheila Maria Alvim de Matos, Usuária Externa**, em 06/12/2022, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandhi Maria Barreto, Membro de comissão**, em 13/12/2022, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Fuller, Usuário Externo**, em 16/01/2023, às 09:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1856842** e o código CRC **7D8A4B04**.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dr^a. Rosa Telles agradeço por ter aceitado o desafio de me orientar com um tempo reduzido, e me tornar uma melhor pesquisadora. Ao meu co-orientador Dr. Tom, pela confiança na minha capacidade e responsabilidade, e ainda pelo apoio em uma das decisões mais difíceis da minha vida, muito obrigada! À Dr^a. Carol pela paciência e compartilhamento de conhecimento, me tornando uma melhor professora e pesquisadora. À Dr^a. Sandhi pelo compartilhamento de seu conhecimento, me ensinando como compreender melhor meus resultados. Meu olhar na pesquisa foi modificado.

À Dr^a. Silvia Nascimento por sempre acreditar em meu potencial, e desde a minha graduação ter contribuído com meu desenvolvimento acadêmico, profissional e pessoal. Aos Dr. Raimundo Marques-Neto, Dr. Fernando Oliveira, Dr. Fausto Pimenta, Dr. George Machado-Coelho pela oportunidade de desenvolvimento como pesquisadora, assim como meu crescimento acadêmico e pessoal. À Dr^a. Margarete Nimer pela confiança no meu trabalho como pesquisadora e parceria como co-orientadora de seus alunos, que me gerou tantas oportunidades de crescimento.

Aos colegas de laboratório de cardiometabolismo, técnicos, alunos de pós-graduação e graduação, por me proporcionarem muitas risadas, um ambiente de trabalho de compartilhamento de conhecimentos, amei trabalhar com vocês. Aos alunos de iniciação científica e de trabalho de conclusão de curso que me confiaram a responsabilidade de orientação/co-orientação e que me proporcionaram a oportunidade de compartilhar todo meu conhecimento. Aos colegas de pós-graduação agradeço pelas parcerias, diálogos e compartilhamento das alegrias e angústias vivenciadas ao longo do processo de pesquisa, em especial à Natália Fenner.

Agradeço por todos os mestres e doutores das disciplinas que compartilharam seu conhecimento. Aos doutores que compuseram a banca de qualificação e defesa pelo olhar criterioso sobre o trabalho, com certeza lapidaram ainda mais nossos artigos.

À UFMG pela oportunidade de estudo nesta grande instituição de ensino e pesquisa. À CAPES agradeço pela concessão da bolsa que permitiu minha dedicação integral

aos estudos e à pesquisa. Aos participantes do ELSA-Brasil pela oportunidade de compreender melhor o impacto da alimentação na saúde.

Agradeço especialmente à minha mãe Adriana pelo apoio incondicional. Ao meu pai Hernany por sempre acreditar no meu potencial, gostaria que pudesse estar aqui nesse dia de grande felicidade, saudades! Aos amigos e familiares pela paciência, apoio e compreensão, em especial ao meu namorado Robson.

Muito obrigada!

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio.”

Hipócrates

Resumo

Introdução: Os alimentos podem influenciar tanto na produção quanto na excreção do ácido úrico (AU), alterando os níveis de AU séricos e contribuindo com a hiperuricemia (HU). No entanto, por possuírem estruturas complexas, um mesmo alimento com diferentes estruturas físicas e químicas pode apresentar efeitos divergentes. Além disso, as diversas combinações de nutrientes e não nutrientes interagem, podendo apresentar efeitos sinérgicos. Assim, a análise isolada do alimento ou nutriente é insuficiente para explicar o efeito da alimentação nos níveis séricos de AU e na presença de HU. **Objetivo:** Avaliar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados (UP) e a adesão à *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e o nível sérico de AU e a prevalência e incidência de HU. **Métodos:** O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) acompanha 15.105 servidores ativos e aposentados, de ambos os sexos, entre 35 e 74 anos na linha de base (2008-2010). Neste estudo foram utilizados dados até a 3ª visita de seguimento (2008-2010, 2012-2014, e 2016-2018). Participantes com dados completos sobre consumo alimentar e níveis de AU mensurados na linha de base e em pelo menos 1 visita de seguimento foram incluídos nas análises. Foram excluídos indivíduos com taxa de filtração glomerular $<60\text{mL/min/1,73m}^2$, cirurgia bariátrica, ingestão calórica implausível e uso de uricorretores na linha de base. HU foi definida como $\text{AU} \geq 6,8\text{mg/dL}$. Os alimentos UP foram classificados pela NOVA. A DASH foi classificada contendo 8 componentes. Modelos múltiplos foram utilizados para avaliar associação entre o consumo de alimentos UP, mensurado em 100g/dia, e adesão à DASH (em três níveis) e nível sérico de AU/HU. Também foram realizados ajustes por potenciais confundidores por meio do *Directed Acyclic Graph*. Foram consideradas as seguintes hipóteses: (1) maior consumo de alimentos UP associam-se a maiores níveis de AU e à prevalência de HU na linha de base, além de ser estar associado à incidência cumulativa de HU e à mudança na trajetória do nível sérico de AU após 3,8 anos de seguimento; (2) maior adesão à DASH prediz mudança na trajetória do nível sérico de AU após 8,1 anos de seguimento. **Resultados:** Maior consumo de UP associou-se a nível sérico mais alto de AU ($\beta:0,024$, IC95%:0,016 -0,032), e ao aumento de 2,4% na chance de HU prevalente (OR: 1,024, IC95%:1,006 - 1,044) e de 5,8% na incidência cumulativa de HU (OR:1,058, IC95%:1,024 -1,094). O maior consumo de UP não contribuiu com a aceleração do aumento dos níveis séricos de

AU após 3,8 anos de seguimento. A média e alta adesão à DASH predisseram maior redução do nível de AU ($p\text{-valor}\leq 0,001$), e alta adesão menor risco de incidência cumulativa de HU em 44,5% (OR: 0,555; IC 95%: 0,409; 0,755) em comparação à baixa adesão. **Conclusão:** O presente estudo acrescenta aos efeitos deletérios do consumo de alimentos UP maiores níveis de AU e maior risco de HU. Também, mostra os efeitos benéficos da maior adesão a DASH em contribuir positivamente para a redução do nível sérico de AU e HU após 8,1 anos de seguimento.

Palavras-chave: Alimento Processado. Abordagens Dietéticas para Conter a Hipertensão. Hiperuricemia. Ácido úrico. Dissertação Acadêmica.

Abstract

Introduction: Food can influence both the production and excretion of uric acid, altering serum uric acid (SUA) level and contributing to hyperuricemia (HU). However, because they have complex structures, the same food with different physical and chemical structures can present divergent effects. Also, the various nutrients and non-nutrients combinations interact it selves and may have synergistic effects. Thus, the isolated analysis of the food or nutrient is insufficient to explain the effect of food in the prevention of high SUA level and HU. **Objective:** To evaluate the association between the consumption of ultra-processed foods (UPFs) and adherence to Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the SUA level, and prevalence and cumulative incidence of HU. **Methods:** The Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) follows 15,105 active and retired public servants, of both sexes, aged between 35 and 74 years at baseline (2008-2010). In this study, data up to the 3rd follow-up visit (2008-2010, 2012-2014, and 2016-2018) were used. Participants with complete data on dietary intake and SUA level measured at baseline and at least one follow-up visit were included in the analyses. Individuals with a glomerular filtration rate $<60\text{mL/min/1.73m}^2$, bariatric surgery, implausible caloric intake and use of urate lowering therapy at baseline were excluded. HU was defined as $\text{SUA} \geq 6.8\text{mg/dL}$. UPFs were classified by NOVA. DASH was classified containing 8 components. Multiple models were used to assess the association between consumption of UPFs, measured every 100 g/day, and adherence of DASH (three level adherence) and SUA/HU. Adjustments for potential confounders were also performed using the Directed Acyclic Graph. The following hypotheses were considered: (1) higher consumption of UPFs is associated with higher SUA level and the prevalence of HU at baseline, in addition to being associated with the cumulative incidence of HU and the acceleration of SUA level change after 3.8 years of follow-up; (2) greater adherence to DASH predicts change in serum SUA level trajectory after 8.1 years of follow-up. **Results:** Higher UPFs consumption was associated with a higher SUA level ($\beta:0.024$, 95%CI:0.016 - 0.032), and a 2.4% increase in the chance of HU prevalent (OR: 1.024, 95%CI:1.006 - 1.044) and 5.8% in the cumulative incidence of HU (OR:1.058, 95%CI:1.024 -1.094). The higher consumption of UPFs did not contribute to the acceleration of the increase in SUA level after 3.8 years of follow-up. Medium and high adherence to DASH increased AU level reduction ($p\text{-value} \leq 0.001$), and high adherence to the DASH diet

decreased the risk of cumulative incidence of HU by 44.5% (OR: 0.555; 95% CI: 0.409; 0.755) compared to low adherence to the DASH diet. **Conclusion:** The present study adds to the deleterious effects of UPFs consumption, higher SUA level and higher risk of HU. In addition, it shows the beneficial effects of greater adherence to DASH in positively contributing to the reduction of the SUA level and HU after 8.1 years of follow-up.

Keywords: Food, Processed. Dietary Approaches To Stop Hypertension. Hyperuricemia. Uric acid. Academic Dissertation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCG2	<i>ATP-binding cassette subfamily G member 2</i>
AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
AU	Ácido úrico
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer</i>
EUA	Estados Unidos da América
g/dia	Gramas por dia
GLUT9	Transportador de glicose 9
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	<i>High density lipoprotein cholesterol</i>
HPLC	Cromatografia de alta pressão
HU	Hiperuricemia
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IFIC	<i>International Food Information Council</i>
IIQ	Intervalo interquartilico
IMC	Índice de massa corporal
Kcal	Quilocalorias
LDL-c	<i>Low density lipoprotein</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NTP1	Exportadores de urato apical; originalmente classificados como transportadores de Na ⁺ -fosfato

NUPENS	Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição em Saúde
OAT1	Transportadores de ânion orgânico 1
OAT3	Transportadores de ânion orgânico 3
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
P ₂₅	Percentil 25
P ₇₅	Percentil 75
QFA	Questionário de frequência alimentar
REML	Estimativa de máxima verossimilhança restrita
RNA	Ácido ribonucleico
SGLT2	<i>Sodium-glucose co-transporter 2</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
UNC	<i>University of North Carolina</i>
URAT1	Transportador de urato 1
UP	Ultraprocessados
VET	Valor energético total
XO	Xantina oxidase
B	Coefficiente da regressão

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	16
1.1 Introdução.....	16
1.2 Antecedentes científicos	17
1.2.1 Ácido úrico	17
1.2.1.a Metabolismo	18
1.2.1.b Ações fisiológicas e associadas a dano	20
1.2.2 Hiperuricemia.....	22
1.2.2.a Fatores de risco para hiperuricemia e aumento dos níveis de ácido úrico	23
1.2.3 Alimentação	25
1.2.3.a Alimentação e ácido úrico	27
1.2.3.b Grupos alimentares/nutrientes e níveis séricos de AU e HU.....	28
1.2.3.c Alimentos ultraprocessados	29
1.2.3.c.1 Ultraprocessados e ácido úrico/hiperuricemia	33
1.2.3.d Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)	34
1.2.3.d.1 DASH e ácido úrico/hiperuricemia	37
2 JUSTIFICATIVA.....	40
3 OBJETIVOS.....	42
3.1 Objetivo geral	42
3.2 Objetivos específicos.....	42
4 HIPÓTESES.....	43
5 METODOLOGIA	44
5.1 Estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-Brasil)	44
5.2 Desenho do estudo e população	44
5.3 Questões éticas.....	50
5.4 Procedimentos e variáveis do estudo	50
5.4.1 Nível sérico de ácido úrico e hiperuricemia (Variáveis resposta).....	50
5.4.2 Consumo Alimentar (Variáveis de exposição)	51
5.4.2.a Consumo Alimentar de Ultraprocessados	52
5.4.2.b Adesão à Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)	56
5.4.3 Covariáveis (Descrição de amostra, ajuste e análises de sensibilidade).....	56
5.5 Análises estatísticas	59

5.5.1. Consumo de alimentos ultraprocessados e níveis de ácido úrico e hiperuricemia	59
5.5.2. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) e níveis de ácido úrico ..	62
5.6 Financiamento	63
REFERÊNCIAS.....	65
6 RESULTADOS.....	84
6.1 Artigo 1	84
6.2 Artigo 2.....	115
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	142
ANEXOS	144
Aceite do artigo	144
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	145
APÊNDICE.....	147
Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar.....	147

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Introdução

A presente tese está inserida na linha de pesquisa “Doenças crônicas e degenerativas” do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais e integra o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica, que tem como objetivo investigar a incidência e progressão de doenças crônicas não transmissíveis, em especial o diabetes mellitus (DM) e as doenças cardiovasculares (DCV), e examinar seus determinantes biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais. O ELSA-Brasil acompanha servidores públicos ativos e aposentados de instituições de ensino superior e pesquisa em seis estados brasileiros: Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul.

Este volume de tese está apresentado no formato de coletânea de artigos científicos originais e preenche requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto. Para obtenção do título é necessário, ainda, o cumprimento, pelo estudante, do número mínimo de 30 (trinta) créditos em disciplinas obrigatórias e optativas, incluindo quatro créditos em estágio em docência- requisito obrigatório para financiamento CAPES. Ainda, ter sido previamente aprovado no exame de qualificação. O presente volume contém:

Considerações iniciais: fundamentação teórica e justificativa

Objetivos: apresentação do objetivo geral e dos objetivos específicos

Métodos: métodos aplicados para responder aos objetivos do estudo

Artigo original 1: artigo original aceito para publicação na revista científica *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.

Artigo original 2: artigo original que será submetido à revista científica a ser selecionada.

Considerações finais: discussão de aspectos mais relevantes e contribuições da tese.

Apêndice: Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar

1.2 Antecedentes científicos

1.2.1 Ácido úrico

O ácido úrico (AU) ($C_5H_4N_4O_3$), ou 2,6,8-trihidroxipurina, é um ácido fraco que, em pH fisiológico do sangue arterial ($pH=7,40$) apresenta-se predominantemente em sua forma iônica desprotonada monovalente, o ânion urato (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019).

Em humanos e outros primatas superiores, o AU é o produto final do metabolismo das purinas. Enquanto a maioria dos mamíferos converte o AU em alantoína, que é solúvel e eliminada pela urina, os primatas superiores não possuem a enzima uricase, responsável por essa conversão, perdida ao longo do processo evolutivo devido a diversas mutações genéticas (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010).

A presença de AU como metabólito circulante é considerada vantagem evolutiva. Tal hipótese é suportada pela reabsorção renal nos túbulos distais de 90% do AU excretado inicialmente. Algumas hipóteses tentam explicar essa possível vantagem evolutiva, a saber (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010; NDREPEPA, 2018):

I) capacidade antioxidante: o AU contribui com mais de 50% da capacidade antioxidante do sangue em humanos. A perda da capacidade de síntese da uricase pode estar associada à perda evolutiva prévia da capacidade de sintetizar vitamina C, que também apresenta função antioxidante, ocorrida há 40-50 milhões de anos (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010), num período de abundância dessa vitamina na alimentação (BRZEZIŃSKA *et al.*, 2021). Ao ocorrer novas modificações no ambiente, a capacidade antioxidante do organismo foi comprometida pela menor ingestão de vitamina C. Evolutivamente, essa capacidade antioxidante foi recuperada com a perda da síntese de uricase e consequente aumento do nível sérico de AU

(ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010; BRZEZIŃSKA *et al.*, 2021).

II) manutenção da pressão arterial (PA): o aumento dos níveis séricos de AU, pela perda da uricase, teve a função de manter a PA em condições de baixa ingestão de sal (período Paleolítico há 1–2 milhões anos). Ainda, o aumento da PA pelo AU pode ser essencial para os hominídeos bípedes eretos manterem sua posição vertical (ALBERT *et al.*, 2019; ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010).

III) aumento da inteligência: pelo fato de possuir estrutura semelhante a alguns estimulantes cerebrais, o AU, assim como outras purinas, é capaz de estimular o córtex cerebral (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010). Dessa forma, o aumento da capacidade intelectual dos hominídeos durante a evolução pode ser explicado, parcialmente, pela perda da uricase e aumento dos níveis de AU.

IV) capacidade neuroprotetora: a capacidade neuroprotetora do AU ocorre por meio da sua ação antioxidante. O AU age como um mecanismo de defesa ao proteger o cérebro contra a peroxidação lipídica. Consequentemente, promove a prevenção de danos oxidativos em um cérebro cada vez mais complexo (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010).

1.2.1.a Metabolismo

A síntese endógena de AU ocorre no fígado, intestinos, rins, músculos e endotélio vascular (NDREPEPA, 2018; SAITO *et al.*, 2021; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019), pela ação enzimática da xantina oxidase (XO) no ciclo das purinas (BORGHI *et al.*, 2020). As purinas são bases nitrogenadas (adenina e guanina) que desempenham funções como fornecer energia para reações intracelulares na forma de adenosina trifosfato (ATP) e fazerem parte da composição do ácido ribonucleico (RNA) e do ácido desoxirribonucleico (DNA) (BORGHI *et al.*, 2020) (Figura 1). Sabe-se que dois terços do *pool* de AU deriva do metabolismo das purinas endógenas, enquanto o restante advém do catabolismo das purinas alimentares (ZHU *et al.*, 2021).

A excreção do AU ocorre pelos rins e pelo intestino (ZHU *et al.*, 2021). Enquanto a excreção intestinal, conhecida como uricólise intestinal, ocorre por meio do metabolismo de bactérias intestinais e representa 25-35% da eliminação de AU, a excreção renal é responsável pelos 65-75% restantes. A excreção renal de AU ocorre por meio da interação de diversos transportadores de membrana que compõem vias reabsortivas e secretoras no túbulo proximal (MALLAT *et al.*, 2016; NDREPEPA, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). A maior parte do urato é filtrada pelos glomérulos e até 90% podem ser reabsorvidos por meio de duas etapas: I) o AU é captado do lúmen para as células do túbulo proximal pelo transportador de urato (URAT1) - em troca de ânions (NDREPEPA, 2018) monovalentes, como acetoacetato, hidroxibutirato, lactato e nicotinato (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). II) Em seguida o AU é transportado para o sangue pelo transportador de glicose 9 (GLUT9) (MEHMOOD *et al.*, 2019; NDREPEPA, 2018), que também transporta glicose e frutose (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). Os transportadores de ânion orgânico 1 e 3 (OAT1 e OAT3) são responsáveis pela excreção do AU (MEHMOOD *et al.*, 2019), que ocorre em troca de alfa-cetoglutarato (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). A homeostase do AU é dada pela relação entre a síntese de AU e a excreção renal e intestinal (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019) (Figura 1).

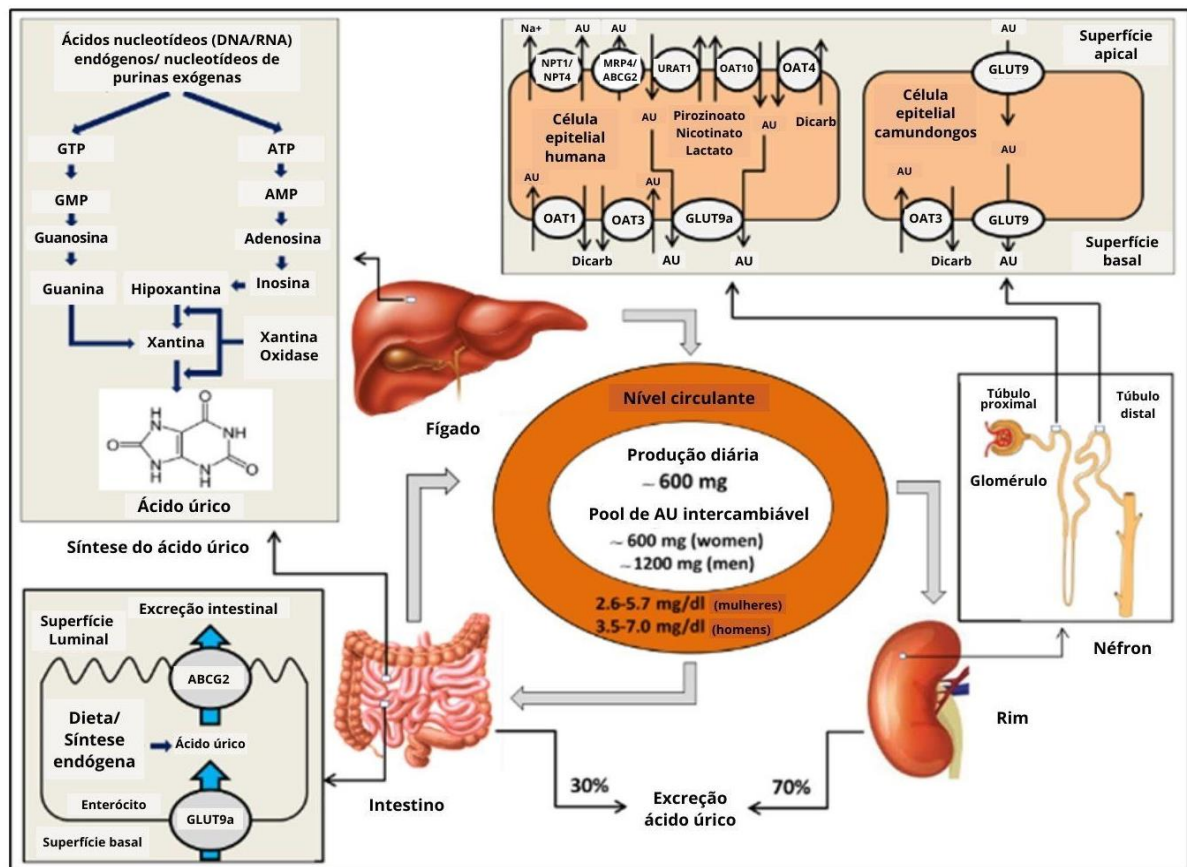


Figura 1 Metabolismo do ácido úrico

ABCG2: ATP-binding cassette subfamily G member 2 AMP:adenosina monofosfato. ATP: adenosina trifosfato. Figura adaptada de NDREPEPA (2018).

1.2.1.b Ações fisiológicas e associadas a dano

Fisiologicamente, o AU atua na manutenção da PA; na mediação da resposta imune por ativar os linfócitos CD8 e facilitar o reconhecimento apoptótico pelas células dendríticas (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019); e como antioxidante com potencial efeito anti-inflamatório no meio extracelular.

Como antioxidante endógeno, promove efeitos na eliminação radicais hidroxila, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito, e previne tanto a peroxidação lipídica e o dano oxidativo em biomoléculas (proteínas, DNA, lipídeos), como também a inativação da superóxido dismutase-3 (BAHADORAN *et al.*, 2021; BARDIN e RICHETTE, 2017; HINK *et al.*, 2002; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020). O AU é responsável por aproximadamente 50% da capacidade antioxidante

total do plasma, 10-15% da capacidade de eliminação de radicais hidroxila e 30-65% da capacidade de eliminação de radicais de peroxila (BAHADORAN *et al.*, 2021).

Porém, em níveis elevados, o AU apresenta capacidade pró-inflamatória e pró-oxidante, além de precipitar-se na forma de cristais de urato monossódico intra-articular e em diferentes tecidos (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; ZHU *et al.*, 2021). O excesso de AU pode aumentar a formação de espécies reativas de oxigênio pela XO (BATTELLI *et al.*, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020); promover disfunção mitocondrial (JOHNSON *et al.*, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020); promover disfunção endotelial por aumento da agregação plaquetária, vasoconstrição, proliferação das células musculares lisas das paredes vasculares, ativação sistema renina-angiotensina, remodelação arteriolar (por ativação e proliferação monócitos), oxidação da *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), fibrose intersticial e rigidez das artérias (ALBERT *et al.*, 2019; BARDIN e RICHETTE, 2017; BATTELLI *et al.*, 2018; BORGHI *et al.*, 2018; EL RIDI e TALLIMA, 2017; JOHNSON *et al.*, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020; ZHU *et al.*, 2021). Níveis aumentados de AU são capazes ainda de aumentar a gliconeogênese hepática e diminuir a sensibilidade à insulina, promovendo o aumento e agravamento da resistência periférica à insulina (RI) (BATTELLI *et al.*, 2018; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020); aumento da lipogênese e diminuição da oxidação de gordura (BATTELLI *et al.*, 2018). Ainda regula a transcrição de fatores pró-inflamatórios, vasoconstritores e quimiocinas. Na imunidade, níveis elevados de AU podem induzir modificação epigenética de leucócitos, resultando em respostas de hipersensibilidade persistentes e sinais inflamatórios, influenciando tanto a memória inata e a imunidade adaptativa (YIP; COHEN; PILLINGER, 2020).

A literatura apresenta como “paradoxo oxidante-antioxidante” os efeitos antagonistas do AU (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019), uma vez que, além dos efeitos adversos aos níveis aumentados já relatados, níveis muito baixos de AU também estão associados a doenças (KOBYLECKI; AFZAL; NORDESTGAARD, 2017; PARK; JO; LEE, 2020; TSENG *et al.*, 2018; VERDECCHIA *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2018). Alguns estudos demonstram associação em forma de U e/ou J entre nível de AU e

ocorrência de eventos cardiovasculares (KOBYLECKI; AFZAL; NORDESTGAARD, 2017; VERDECCHIA *et al.*, 2000), risco de desfechos funcionais desfavoráveis após infarto (YANG *et al.*, 2018) e mortalidade por DCV e geral (KOBYLECKI; AFZAL; NORDESTGAARD, 2017; PARK; JO; LEE, 2020; TSENG *et al.*, 2018; VERDECCHIA *et al.*, 2000). Porém os valores dos níveis de AU para a definição da forma de U/J ainda não estão definidos, sendo os limites de 3,2 a 4,8 mg/dL aqueles considerados deletérios nos níveis mais baixos, e aumento do risco novamente, a partir de valores acima de 6,2 a 8,0 mg/dL (TSENG *et al.*, 2018; VERDECCHIA *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2018). Níveis baixos de AU também foram associados à processos inflamatórios e doenças degenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson e esclerose múltipla (PARK; JO; LEE, 2020; PINEDA *et al.*, 2020).

1.2.2 Hiperuricemia

A hiperuricemia (HU) refere-se a uma concentração anormalmente alta de AU. Ainda não existe um ponto de corte universalmente aceito para definição de HU. Diversas propostas são utilizadas para a definição de HU: (a) estatística, a partir do valor de dois desvios-padrões acima da média populacional, com valor de referência maior para o sexo masculino em comparação ao feminino. (b) físico-químico, a partir do ponto de saturação do AU, sem diferenças entre os sexos e (c) considerando o risco de desenvolvimento de gota ao longo da vida (BARDIN e RICHETTE, 2014). Estudos epidemiológicos enfatizam o aumento do risco de gota com valores sustentados a partir de 6 mg/dL (BARDIN e RICHETTE, 2014). Quanto à definição físico-química, o AU é um ácido orgânico fraco que existe predominantemente como urato monossódico mono-hidratado em pH fisiológico 7,4 e 37°C (ZHU *et al.*, 2021). Em concentrações entre 6 mg/dL e 7 mg/dL urato monossódico excede seu limite de solubilidade, ocorrendo a formação de cristais e deposição tecidual (BARDIN e RICHETTE, 2014; NDREPEPA, 2018), sendo considerado HU pelo Consenso de Especialistas para o Diagnóstico e Tratamento de Paciente com Hiperuricemia e Alto Risco Cardiovascular, níveis superiores a 6,8 mg/dL (BORGHI *et al.*, 2018). Estes cristais se depositam nos tecidos moles e articulações ou nos rins contribuindo para o desenvolvimento de gota e nefrolitíase, respectivamente (STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). Por fim, do ponto de vista de definição estatística, sabe-se que existe

grande variação entre populações e entre sexos (BARDIN e RICHETTE, 2017; BORGHI *et al.*, 2021). Na literatura os pontos de corte relacionados ao sexo diferem entre os estudos, definindo HU como nível de AU >7 ou >7,7 mg/dL em homens e >5,7 ou 6,6 mg/dL em mulheres (BARDIN e RICHETTE, 2014; BORGHI *et al.*, 2021; CHEN-XU *et al.*, 2019; MALLAT *et al.*, 2016; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). Essa diferença se deve em grande parte à ação hipouricemiante dos estrogênios, que, após a menopausa, diminui a diferença dos níveis séricos de AU entre homens e mulheres (BORGHI *et al.*, 2021; MALLAT *et al.*, 2016; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019).

Além de ser componente causal necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento da gota (BORGHI *et al.*, 2020), a HU (ou níveis aumentados de AU) tem sido considerada fator de risco para aumento: I) do índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (BARDIN *et al.*, 2022), colesterol total e LDL-c (LIN *et al.*, 2020); II) prevalências de hipertensão arterial sistêmica (HAS), DCV (BARDIN *et al.*, 2022), síndrome metabólica, obesidade (LIN *et al.*, 2020); e III) incidências de síndrome metabólica (DINIZ *et al.*, 2022; LIU, Y *et al.*, 2020; ZHANG, S *et al.*, 2021), DM (LIU, J *et al.*, 2018), HAS (WANG *et al.*, 2014), pré-hipertensão (LIU, L *et al.*, 2022), acidente vascular cerebral (SEO *et al.*, 2009), fibrilação arterial (XIONG *et al.*, 2022), e mortalidade cardiovascular (RAHIMI-SAKAK *et al.*, 2019; SEO *et al.*, 2009).

1.2.2.a Fatores de risco para hiperuricemia e aumento dos níveis de ácido úrico

O aumento nos níveis de AU ocorre como resultado do aumento da produção de AU (10%) ou, principalmente, redução da excreção renal de AU (90%), podendo ser ainda resultado de uma combinação de ambos (BORGHI *et al.*, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; ZHU *et al.*, 2021). O principal mecanismo que promove o aumento do nível de AU é resultado de uma interação entre alimentação, fatores genéticos ou ambientais e distúrbios metabólicos (BORGHI *et al.*, 2018). Vários fatores podem contribuir para o aumento do risco de HU, seja por aumentar a síntese de purinas e produção de AU ou por inibir a excreção de AU.

Dentre os fatores que aumentam síntese/produção AU estão a obesidade e a RI, o aumento da renovação celular (como doenças hemolíticas), a hipóxia/isquemia tecidual (infarto, epilepsia), as desordens genéticas (como erros inatos do metabolismo), e o uso de medicamentos/toxinas (como agentes citotóxicos por levarem à síndrome de lise tumoral) (BORGHI *et al.*, 2020; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). A RI possui relação bidirecional com HU (HAN *et al.*, 2017). Como descrito anteriormente o AU pode causar RI (BATTELLI *et al.*, 2018; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020). Os mecanismos pelos quais a RI/hiperinsulinemia pode contribuir para o aumento dos níveis de AU e HU são a diminuição da excreção de urato nos túbulos renais, de forma aguda (GALVAN *et al.*, 1995; TER MAATEN *et al.*, 1997), o aumento da expressão do transportador URAT1 (aumentando a reabsorção de AU) e diminuição da expressão do transportador ATP-binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2), que diminui a excreção do AU (ZHU *et al.*, 2021).

Dentre os fatores que diminuem a excreção de AU estão a diminuição da função renal, depleção volumétrica (como hipovolemia e insuficiência cardíaca), acidose metabólica e/ou láctica, pré-eclâmpsia, obesidade, HAS, hiperparatireoidismo, hipotireoidismo, desordens genéticas (como polimorfismos em gene dos transportadores de urato: GLUT9, URAT1 [gene SLC22A12], ABCG2; NTP1 [gene SLC17A1])(BOBULESCU e MOE, 2012), e medicamentos/toxinas (diuréticos, ácido acetilsalicílico em baixa doses, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina, uso abusivo de laxativos, chumbo e berílio) (MALLAT *et al.*, 2016; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019).

Alguns medicamentos podem contribuir para diminuir os níveis de AU/risco de HU por aumentar a excreção renal do AU (BORGHI *et al.*, 2020), a saber: losartana, fenofibratos, atorvastatina, hipoglicemiantes (BORGHI *et al.*, 2018) (inibidores do sodium-glucose co-transporter 2 [SGLT2]) (CICERO *et al.*, 2021), e terapia de reposição hormonal (MALLAT *et al.*, 2016).

Além de fatores cardiometabólicos e de estilo de vida, alguns alimentos e bebidas são considerados como fatores que contribuem para aumento ou diminuição do nível de

AU, e consequentemente com a HU (BORGHI *et al.*, 2020; MALLAT *et al.*, 2016; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019).

1.2.3 Alimentação

A relação da alimentação com a saúde e doença é extensivamente estudada, e demonstra ser o fator que mais influencia a ocorrência e o prognóstico de doenças crônicas (RÉDA *et al.*, 2020). Estudo do *Global Burden of Diseases*, com avaliação sistemática de dados de 195 países, estimou que a melhora da alimentação seria capaz de evitar uma em cada cinco mortes no mundo (AFSHIN *et al.* 2019). A alimentação fora do ideal, avaliada por 15 grupos alimentares e nutrientes, é responsável por mais mortes no mundo do que qualquer outro fator de risco, incluindo tabagismo (AFSHIN *et al.*, 2019). Enquanto o consumo excessivo de sal, açúcares, carnes processadas, refrigerantes e ingestão insuficiente de frutas, verduras, cereais e gorduras poliinsaturadas já foram identificados como fatores de risco para doenças crônicas (AFSHIN *et al.*, 2019; RÉDA *et al.*, 2020), a ingestão adequada de calorias demonstra efeitos positivos na saúde humana, como redução de peso e aumento da sensibilidade à insulina (GOLBIDI *et al.*, 2017).

Tradicionalmente, a avaliação da ingestão alimentar é voltada para aspectos quantitativos de calorias e nutrientes que compõem a alimentação, como proteínas, gorduras, carboidratos, vitaminas e sais minerais. Apesar da sua importância no binômio saúde-doença, os aspectos qualitativos (HU, 2002), como o processamento, o acréscimo de aditivos alimentares e a combinação de alimentos e nutrientes devem ser considerados. O processamento industrial pode alterar a estrutura do alimento (ELIZABETH *et al.*, 2020; GIBNEY e FORDE, 2022), e estudos têm demonstrado que essa alteração da matriz alimentar pode modificar suas propriedades nutricionais (GIBNEY e FORDE, 2022; THORNING *et al.*, 2017). Alimentos com estruturas mais fracas podem deformar-se mais facilmente durante o consumo e são consumidos mais rapidamente, muitas vezes produzindo maior glicose pós-prandial e respostas lipídicas (GIBNEY e FORDE, 2022). Também, um mesmo alimento com diferentes estruturas físicas e químicas podem apresentar efeitos divergentes na saúde (ASTRUP *et al.*, 2020). Por exemplo: apesar de diversas doenças crônicas já terem sido associadas ao consumo excessivo de carnes, tais associações parecem ser mais

evidentes com relação ao consumo de carnes processadas, em oposição à carne branca ou vermelha in natura (ASTRUP *et al.*, 2020; SALTER, 2018).

Estudos, com delineamento experimental (LIU, R *et al.*, 2019) e utilizando modelo animal (BERBÉE *et al.*, 2017), demonstraram que o óleo de coco altamente processado (“refinado-branqueado-desodorizado”) aumenta o colesterol sérico, diferentemente do óleo de coco virgem, que não possui essas etapas de processamento (ASTRUP *et al.*, 2020). Durante o processamento dos alimentos, também pode ocorrer o acréscimo de aditivos alimentares (MONTEIRO *et al.*, 2019), como conservantes, corantes, emulsificantes, dentre outros (ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022). Tais aditivos estão associados a efeitos deletérios à saúde (ELIZABETH *et al.*, 2020), por meio do aumento de respostas inflamatórias (ELIZABETH *et al.*, 2020), disbiose da microbiota intestinal e aumento da permeabilidade intestinal (MICLOTTE e VAN DE WIELE, 2020; MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020). Por isso, os alimentos ultraprocessados (UP), caracterizados pelo processamento industrial, estão em discussão como potencial grupo alimentar com efeito maléfico à saúde (ELIZABETH *et al.*, 2020; MARTINEZ-PEREZ *et al.*, 2021; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022).

Tanto a integridade estrutural da matriz do alimento quanto seu conteúdo de nutrientes podem afetar a digestão e absorção, alterando assim seus efeitos na saúde (GIBNEY e FORDE, 2022; THORNING *et al.*, 2017). Portanto, a análise do alimento ou nutriente isolados, é insuficiente para explicar o benefício da alimentação na prevenção de doenças e apresenta algumas limitações (HU, 2002):

- I) As pessoas não comem nutrientes isolados. Em vez disso, eles comem refeições que consistem em uma variedade de alimentos com combinações complexas de nutrientes que provavelmente serão interativos ou sinérgicos (HU, 2002). O consumo de alimentos contendo vitamina C, por exemplo, possuem efeitos benéfico de aumentar a absorção do ferro não heme presente principalmente nos alimentos de origem vegetal (COZZOLINO, 2007);
- II) O alto nível de intercorrelação entre alguns nutrientes (como potássio e magnésio) torna difícil examinar seus efeitos separados (HU, 2002).

III) O efeito de um único nutriente pode ser muito pequeno para ser detectado, mas os efeitos cumulativos de múltiplos nutrientes incluídos em um padrão alimentar podem ser suficientemente grandes para serem detectáveis (HU, 2002). Nessa abordagem, um nutriente isolado gera um efeito na saúde. Entretanto, o efeito real na saúde gerado pelo consumo do alimento integral é parcialmente explicado com base no conteúdo de um único nutriente (THORNING *et al.*, 2017).

IV) A ingestão de nutrientes é comumente associada a certos padrões alimentares e, a análise de um único nutriente pode potencialmente ser confundida pelo efeito do padrão alimentar (HU, 2002). A análise do padrão alimentar apresenta as vantagens de se aproximar mais do mundo real, considerar os efeitos das interações de nutrientes e alimentos consumidos, e fornecer uma abordagem abrangente para prevenção ou tratamento de doenças (HU, 2002).

O efeito da combinação de nutrientes e alimentos se deve pela interação de uma variedade de combinações de alimentos que interagem entre si, podendo apresentar efeitos sinérgicos e benefícios à saúde (HU, 2002). Há ainda os compostos bioativos, como as antocianinas, isoflavonas, lignanas, terpenos, que não são considerados nutrientes, mas que são encontrados naturalmente nos alimentos e possuem efeitos benéficos para a saúde (CÂMARA *et al.*, 2021). Por isso, padrões alimentares saudáveis, como a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), são apontados como medida de prevenção de doenças (HU, 2002).

1.2.3.a Alimentação e ácido úrico

A regulação dos níveis séricos de AU é complexa. O aumento dos níveis de AU e desenvolvimento da HU ocorre por meio da interação entre fatores de estilo de vida, como a alimentação e ganho de peso, e fatores genéticos, como polimorfismos dos transportadores renais de urato.

Essa interação ambiental e genética foi observada no povo Maori da Nova Zelândia. Apesar da predisposição genética para desenvolver HU (PRIOR; ROSE; DAVIDSON,

1964) desta população, não há registro da gota¹ nesses indivíduos antes do século XVIII. Os Maoris ancestrais eram magros, fortes e se alimentavam de dieta baseada principalmente no consumo de batata-doce, raiz de samambaia, pássaros e peixes. No início de 1900, após a introdução de uma dieta ocidentalizada - pobre em laticínios e rica em carnes gordurosas e carboidratos simples - ocorreu uma epidemia de obesidade e gota entre os Maoris. Mudanças nos fatores ambientais, com a incorporação do estilo de vida dos países desenvolvidos, associado ao fator genético dessa população (PRIOR; ROSE; DAVIDSON, 1964), culminou em altas prevalências de HU (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010; BRAUER e PRIOR, 1978). A ideia de que a alimentação é capaz de influenciar no aumento dos níveis séricos de AU e na ocorrência de HU (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022) é reforçada ainda pelo fato de que os humanos são os únicos que desenvolvem HU, sendo que os primatas superiores, também com uricase ausente, são principalmente vegetarianos (ÁLVAREZ-LARIO e MACARRÓN-VICENTE, 2010).

1.2.3.b Grupos alimentares/nutrientes e níveis séricos de AU e HU

Estudos que avaliam a alimentação e níveis de AU/HU focam em nutrientes, calorias e grupos alimentares. Dentre os alimentos mais reconhecidos na literatura (BORGHI *et al.*, 2018; FITZGERALD *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2021) estão: o consumo de álcool, bebidas adoçadas, carnes, frutos do mar, e alimentos ricos em frutose associados com níveis elevados de AU e/ou HU (AIHEMAITIJANG *et al.*, 2020; BEYDOUN *et al.*, 2018; EBRAHIMPOUR-KOUJAN *et al.*, 2021; LI; YU; LI, 2018; SROUR *et al.*, 2019; VILLEGAS *et al.*, 2012); e o consumo de laticínios inversamente associado com níveis de AU e/o HU (BEYDOUN *et al.*, 2018; LI; YU; LI, 2018). Ainda alguns estudos demonstram o consumo de cerejas (CHEN *et al.*, 2019), alimentos com vitamina C (BRZEZIŃSKA *et al.*, 2021), vegetais, frutas, cereais, nozes e castanhas, especiarias, café, chá inversamente associados com níveis de AU e/o HU (BRZEZIŃSKA *et al.*, 2021; MAJOR *et al.*, 2018; MEHMOOD *et al.*, 2019; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). Entretanto tais relações ainda não estão bem estabelecidas na literatura, por

¹A gota, neste caso, é considerada uma consequência física da HU antes da data de 1800, já que níveis aumentados de AU não apresentam sinais clínicos.

serem poucos estudos, com resultados contraditórios e/ou com baixo tamanho amostral.

O ELSA-Brasil demonstrou que o maior consumo de proteínas animais (vísceras e carnes), e bebidas alcoólicas (consumo total de bebidas alcoólicas, e de cerveja em ambos os sexos, e destilados em homens) foi associado com maiores níveis de AU e prevalência de HU (SILVA *et al.*, 2020). Também foi demonstrada associação inversa entre os níveis de AU e prevalência de HU e o consumo de laticínios em ambos os sexos (SILVA *et al.*, 2020). Nessa mesma coorte, o maior consumo de refrigerantes adoçados e frutose foi associado ao maior nível sérico de AU, e maiores prevalência e incidência de HU em ambos sexos (SIQUEIRA *et al.*, 2018, 2021). Porém, no ELSA-Brasil, ainda não foi avaliada a associação de padrões alimentares nos níveis de AU e HU.

1.2.3.c Alimentos ultraprocessados

Vários sistemas de classificação têm sido propostos para avaliar o grau de processamento de alimentos (Quadro 1), mas não há um consenso sobre qual seria a mais adequada ou acurada (GIBNEY e FORDE, 2022; MARINO *et al.*, 2021; MARTINEZ-PEREZ *et al.*, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2019). No entanto, o sistema NOVA é o mais utilizado em estudos epidemiológicos (ELIZABETH *et al.*, 2020; MARTINEZ-PEREZ *et al.*, 2021; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022). O sistema NOVA foi proposto por Monteiro *et al.* (2010) e ao longo desses 12 anos vem se consolidando (MONTEIRO 2013, 2016; 2018b, 2019). Inicialmente a maioria dos estudos que investigavam a NOVA eram brasileiros (MARINO *et al.*, 2021), e desde então diversos estudos foram publicados em vários países como Canadá (NARDOCCI *et al.*, 2019; NARDOCCI; POLSKY; MOUBARAC, 2021), Estados Unidos da América (EUA) (JUUL *et al.*, 2021a, 2021b; STEELE *et al.*, 2019), México (HERNÁNDEZ-F; FIGUEROA; COLCHERO, 2021), Chile (CEDIEL *et al.*, 2021), América latina (MATOS; ADAMS; SABATÉ, 2021), França (FIOLET *et al.*, 2018), Espanha (RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019), Europa (MONTEIRO *et al.*, 2018a), Coreia do Sul (SUNG *et al.*, 2021), e Austrália (MACHADO *et al.*, 2020). Em 2014, essa classificação foi adotada no Guia Alimentar para a População Brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014), cujo

objetivo é fornecer informações e recomendações sobre alimentação para promover a saúde da população. A importância do Guia, e do sistema NOVA por ela adotado, é ratificada pelo fato da alimentação estar em transformação em diversos países e, em particular, naqueles economicamente emergentes. As principais mudanças envolvem a substituição de alimentos não processados ou minimamente processados de origem vegetal (arroz, feijão, mandioca, batata, legumes e verduras) e preparações culinárias à base desses alimentos por produtos industrializados prontos para consumo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). A aquisição domiciliar, vendas e consumo dos alimentos UP têm aumentado exponencialmente na maioria dos países (BAKER *et al.*, 2020; BARALDI *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2013, 2018a; MATOS, ADAMS, SABATÉ 2021; WANG *et al.*, 2021).

De acordo com o sistema NOVA, os alimentos UP são formulações industriais com ingredientes contendo pouco ou nenhum alimento integral, resultantes de uma série de processos industriais e acréscimo de aditivos para tornar o produto final mais durável, acessível, conveniente, hiperpalatável e pronto para consumo (MONTEIRO *et al.*, 2019). A característica principal dos alimentos UP é a utilização de ingredientes não encontrados para uso culinário, tanto que na sua produção são usados diversos tipos de açúcares (frutose, xarope de milho rico em frutose, suco de frutas concentrados, açúcar invertido, maltodextrina, dextrose, lactose), óleos modificados (óleos hidrogenados ou interesterificados) e fontes de proteína (proteínas hidrolisadas, proteína de soja isolada, glúten, caseína, proteína de soro de leite e carne separada mecanicamente). Ainda, podem ser acrescentados aditivos cosméticos, como aromatizantes, intensificadores de sabor, corantes, emulsificantes, adoçantes, espessantes, agentes antiespumantes e espumantes, e gelificantes. Os ingredientes, processos ou embalagens conferem ao produto final propriedades sensoriais atrativas para a visão, paladar, olfato e/ou toque. Alguns exemplos de alimentos UP são: refrigerantes; salgadinhos tipo chips, chocolate, doces; pães industrializados; margarinas; bolachas, pastelaria, bolos e misturas para bolos; cereais matinais; pizza, refeições pré-preparadas; nuggets, hambúrgueres, salsichas e outros produtos à base de carne reconstituídos; e sucos e sopas instantâneos em pó (MONTEIRO *et al.*, 2019).

Quadro 1 Categorias de alimentos por nível de processamento e definição de alimentos com alto nível de processamento, de acordo com diferentes sistemas de classificação

Sistema de classificação	Categorias dos alimentos pelo grau de processamento	Definição de alimentos com alto nível de processamento
NOVA	1. Alimentos não processados ou minimamente processados 2. Ingredientes culinários processados 3. Alimentos processados 4. Alimentos ultraprocessados	Formulações de diversos ingredientes que, além de sal, açúcar, óleos e gorduras, incluem substâncias alimentícias não utilizadas em preparações culinárias. Em especial, aromatizantes, corantes, edulcorantes, emulsionantes e outros aditivos utilizados para imitar as qualidades sensoriais de alimentos não processados ou minimamente processados e suas preparações culinárias, ou para disfarçar qualidades indesejáveis do produto final
UNC	Níveis de processamento: 1. Menos processado 2. Processado básico 3. Moderadamente processado 4. Altamente processado Níveis de conveniência: 1. Requer cozinhar 2. Pronto para aquecer 3. Pronto para comer	Misturas formuladas industrialmente com vários ingredientes processadas na medida em que não são mais reconhecíveis como sua fonte vegetal/animal original e consumidas como adições (condimentos, molhos, molhos, coberturas ou ingredientes em pratos mistos)
EPIC	1. Moderadamente/não processado 2. Alimentos básicos processados 3. Alimentos altamente processados	Misturas formuladas industrialmente com vários ingredientes processadas na medida em que não são mais reconhecíveis como sua fonte original de planta/animal e consumidas como adições (condimentos, molhos, molhos, coberturas ou ingredientes em pratos mistos).
IFIC	1. Alimentos minimamente processados 2. Alimentos processados para preservação, aprimoramento nutricional ou frescor 3. Misturas de ingredientes combinados 4. Alimentos processados prontos para consumo 5. Alimentos e refeições preparadas	Os alimentos com alto nível de processamento não é especificado na categoria IFIC, mas as categorias 3–5 podem ser consideradas como correspondentes aos alimentos com alto nível de processamento.

UNC= University of North Carolina. EPIC= European Prospective Investigation into Cancer. IFIC= International Food Information Council. Adaptado de Gibney e Forde (2022).

A contribuição dos alimentos UP na quantidade de calorias diárias consumidas variou entre 22,2 e 58,5% (% de quilocalorias; kcal) em portugueses (MIRANDA *et al.*, 2021), franceses (ANDRADE *et al.*, 2021), e estadunidenses (BARALDI *et al.*, 2018). No ELSA-Brasil, Simões *et al.* (2018) observaram que o consumo de UP contribui com 22,7% do valor energético total (VET) diário (kcal). No estudo francês NutriNet-Santé, com 105.159 participantes adultos (≥ 18 anos), o consumo total médio dos alimentos UP (% gramas por dia; g/dia) foi de 17,6% nos homens e 17,3% nas mulheres por dia (SROUR *et al.*, 2019). É importante ressaltar que o Guia Alimentar para a População Brasileira recomenda, como um dos seus 10 passos para uma alimentação adequada e saudável, evitar o consumo de UP, afirmando que “suas formas de produção, distribuição, comercialização e consumo afetam de modo desfavorável a cultura, a vida social e o meio ambiente” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Ressalta-se que, apesar de grande parte da literatura (ANDRADE *et al.*, 2021; BARALDI *et al.*, 2018; MIRANDA *et al.*, 2021; SIMÕES *et al.*, 2018) considerar o consumo de alimentos UP em termos de % kcal, recentemente vem sendo adotado o uso da unidade de medida de peso em (g/dia) (SROUR *et al.*, 2019; ZHANG, T *et al.*, 2021). Essa conduta é justificada para que o efeito do consumo de alimentos UP que não fornecem calorias (que utilizam adoçantes artificiais isentos ou baixos em calorias) não seja por demais minimizado nas análises (MARINO *et al.*, 2021).

A modificação da alimentação, com o aumento do consumo de UP, apresenta como consequências o desequilíbrio na oferta de nutrientes e a ingestão excessiva de calorias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Os UP são caracterizados pela baixa qualidade nutricional: alto teor de gordura saturada, gordura trans, açúcar e frutose, sódio, alta densidade energética e baixas quantidades de fibra alimentar, micronutrientes (CEDIEL *et al.*, 2018; LOUZADA *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2018b; MOUBARAC *et al.*, 2017) e composto bioativos (presentes principalmente em frutas, legumes, verduras, nozes, sementes, especiarias e ervas) (MEHMOOD *et al.*, 2019). Por esse motivo, os UP têm sido associados a desfechos deletérios em saúde como aumento do peso e circunferência da cintura, maior incidência de sobrepeso e obesidade (CANHADA *et al.*, 2020), maior incidência de DCV, coronariana e

cerebrovasculares (SROUR *et al.*, 2019), maior incidência de câncer de mama e de cânceres em geral (FIOLET *et al.*, 2018).

Evidências sobre os mecanismos que explicam a relação entre os alimentos UP e desfechos em saúde ainda estão surgindo (ELIZABETH *et al.*, 2020). Os mecanismos propostos incluem: baixa qualidade nutricional (CEDIEL *et al.*, 2018; LOUZADA *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2018b; MOUBARAC *et al.*, 2017); alteração da microbiota intestinal (LV *et al.*, 2020; MICLOTTE e VAN DE WIELE, 2020; MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020); aumentar a resistência à insulina (BHATTACHARYYA *et al.*, 2012) presença de produtos finais de glicação avançada (MICLOTTE e VAN DE WIELE, 2020); e contaminantes do material da embalagem dos produtos industrializados, como a presença de bisfenol A (HU *et al.*, 2019).

1.2.3.c.1 Ultraprocessados e ácido úrico/hiperuricemia

A literatura sobre a associação entre o consumo dos alimentos UP, enquanto grupo alimentar na dieta habitual, e níveis de AU e HU ainda é escassa. De fato, único estudo foi publicado recentemente (abril/2021) foi o de uma coorte chinesa, que observou associação entre o maior quartil (15,8-55,1%) de consumo de alimentos UP (g/dia) e maior incidência de HU após seguimento de 1 a 6 anos com duração mediana de 4,2 anos (ZHANG, T *et al.*, 2021). Importante ressaltar que apesar da grande amostra de indivíduos no estudo (18.444 participantes), todos eram de origem chinesa, e existem evidências que suportam a ideia de que culturas alimentares diferentes podem apresentar consumo de UP distintos (MARINO *et al.*, 2021; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022). Além disso, foi utilizado quintis de consumo de UP para avaliar a associação com níveis de AU/HU, o que dificulta a comparação com outros estudos. O uso de percentis (quartil/quintil) é determinado de acordo com a característica da amostra estudada, no caso é utilizado o percentual do consumo de UP, que demonstra grandes variações entre diferentes nacionalidades (MARINO *et al.*, 2021; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022).

1.2.3.d Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)

A DASH foi desenvolvida por pesquisadores americanos em 1995 (SACKS *et al.*, 1995) para testar o efeito do padrão alimentar, em oposição a nutrientes individuais, na redução da PA. O intuito da DASH é conter um conjunto de micronutrientes, macronutrientes e fibras consistentes com resultados de PA mais baixa em estudos epidemiológicos (SACKS *et al.*, 1995). A DASH iniciou com a proposta de ser composta por laticínios com baixo teor de gordura, peixe, frango e carnes magras para diminuir o teor de gordura saturada da alimentação e aumentar a quantidade de proteína e cálcio. Além disso, propõe a inclusão de muitas frutas, verduras e legumes, grãos integrais, nozes, legumes e sementes que são boas fontes de potássio, magnésio e fibras alimentares (SACKS *et al.*, 1995). Desde sua criação, duas propostas (FUNG *et al.*, 2008; KARANJA *et al.*, 1999) foram encontradas, e estão descritas no Quadro 2.

Appel *et al.* (1997) realizaram a primeira publicação utilizando a dieta “ideal” (SACKS *et al.*, 1995), posteriormente denominada de DASH. Foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado, no qual o grupo de intervenção seguiu a DASH por oito semanas. Tal grupo demonstrou redução média de 5,5 mmHg dos níveis de PA sistólica e 3,0 mmHg de PA diastólica maior do que uma dieta de controle em 459 adultos (>22 anos) sem uso de anti-hipertensivos (APPEL *et al.*, 1997). Essa redução foi independente do peso corporal, consumo de sódio, sexo e níveis de PA (hipertensos ou normotensos) na linha de base. Após este ensaio clínico, a DASH passou a ser recomendada para prevenção e tratamento da HAS (APPEL *et al.*, 1997). Desde a primeira publicação com a DASH, outros estudos corroboraram seus achados na diminuição dos valores de PA, incluindo metanálise de ensaios clínicos (FILIPPOU *et al.*, 2020; SANEELI *et al.*, 2014; SIERVO *et al.*, 2015). Ainda, estudos prospectivos demonstraram a diminuição do risco de HAS com maior adesão à DASH após 11 anos de seguimento (BAI *et al.*, 2017) em adultos. No ELSA-Brasil a DASH foi associado com níveis de PA (DREHMER *et al.*, 2017), e risco de HAS após 3,8 anos de seguimento nos participantes do ELSA-Brasil (FRANCISCO *et al.*, 2020).

Além disso, desde 2014, a DASH é considerada pela *American Heart Association* (ECKEL *et al.*, 2014) um dos padrões alimentares saudáveis recomendados para reduzir o risco cardiovascular, diante sua influência no perfil lipídico (inversamente associada com colesterol total, LDL-c, *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c), triglicérides apolipoproteína A1 e apolipoproteína B) (ALKERWI *et al.*, 2015; GLENN *et al.*, 2021), obesidade central (ALKERWI *et al.*, 2015; DREHMER *et al.*, 2017; GLENN *et al.*, 2021; PHILLIPS; HARRINGTON; PERRY, 2019), síndrome metabólica (DREHMER *et al.*, 2017; PHILLIPS; HARRINGTON; PERRY, 2019) IMC, hemoglobina glicada (GLENN *et al.*, 2021), glicose de jejum (GLENN *et al.*, 2021; RAMESH *et al.*, 2022) e PA (APPEL *et al.*, 1997; DREHMER *et al.*, 2017; FILIPPOU *et al.*, 2020). Metanálises de coortes observaram associação inversa da DASH com incidência de DCV, doença coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (SALEHI-ABARGOUEI *et al.*, 2013), e mortalidade por DCV, acidente vascular cerebral, e por todas as causas (SOLTANI *et al.*, 2020). Ainda, maior consumo da DASH foi associado ao menor risco de gota após 26 anos de seguimento (RAI *et al.*, 2017).

Quadro 2 Componentes da *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), de acordo com diferentes propostas.

Karanja <i>et al.</i> (1999)		Fung <i>et al.</i> (2008)	
Frutas	Todas as frutas e sucos de frutas (adoçados ou não)	Frutas	Todas as frutas e sucos de frutas
Legumes, verduras e leguminosas	Todas as verduras, legumes e leguminosas (feijão verde, feijão, ervilhas)	Legumes e verduras	Todos os legumes e verduras, exceto batatas e leguminosas
Oleaginosas, sementes e leguminosas	Oleaginosas e sementes (nozes, castanhas, amêndoas), feijão preto, grão de bico, e lentilhas	Oleaginosas e leguminosas	Nozes e castanhas, pasta de amendoim, feijões, ervilha, tofu
Grãos totais	pão e pãezinhos de fermento, panquecas e bolinhos, bolos, biscoitos, produtos de confeitaria, cereais matinais, arroz, macarrão.	Grãos integrais	Arroz integral, escuro pães, cereais cozidos, cereais integrais, outros grãos, pipoca, gérmen de trigo, farelo
Laticínios totais	Leite integral, semidesnatado e desnatado, queijos (brancos e amarelos), iogurtes (integral e desnatados), doces de laticínios (pudim)	Laticínios com baixo teor de gordura	Leite, iogurte, requeijão desnatados
Carnes totais	Carnes de boi, cordeiro, vitela, carnes de caça, vísceras, porco, aves, peixes e mariscos	Carnes vermelhas e processadas	Carne, porco, cordeiro, charcutaria, vísceras, cachorros-quentes, bacon
Alimentos doces e salgadinhos	Doces, refrigerantes, bebidas adoçadas, salgadinhos, açúcar de mesa, geleia, xaropes, coberturas e gelatina	Bebidas açucaradas	Bebidas açucaradas, refrigerantes
		Sódio	Consumo de sódio total
Óleos, gorduras e molhos de salada	Óleos de cozimento, molhos de saladas, gorduras de mesa (em barra, coberturas e sobremesas ricas em gorduras)		

1.2.3.d.1 DASH e ácido úrico/hiperuricemia

Estudos avaliando a DASH e sua relação com AU e HU são escassos, e em sua maioria são ensaios clínicos realizados nos EUA (JURASCHEK *et al.*, 2016, 2018; 2021a; 2021b; TANG *et al.*, 2017). Destes, quatro estudos analisaram o AU como desfecho secundário (JURASCHEK *et al.*, 2016, 2018; 2021b; TANG *et al.*, 2017), sendo que dois deles são provenientes de um mesmo ensaio clínico, o DASH-Sodium (JURASCHEK *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2017). As intervenções da DASH em adultos pré-hipertensos e hipertensos demonstraram a redução de níveis séricos de AU após 30, 60 e 90 dias, principalmente em participantes com maiores níveis de AU na linha de base (JURASCHEK *et al.*, 2016; 2021b; TANG *et al.*, 2017) e baixo-médio consumo de sódio (JURASCHEK *et al.*, 2016). Em 117 adultos negros com HAS controlada (com uso de medicamentos anti-hipertensivos), a redução nos níveis de AU foi observada somente em indivíduos com AU > 8 mg/dL na linha de base após 60 dias de intervenção com a DASH (JURASCHEK *et al.*, 2018). Já em outro estudo com 59 adultos, com AU > 7 mg/dL e presença de gota (sem uso de uricorredutores), demonstrou redução nos níveis de AU após 30 dias de orientação na aquisição de alimentos conforme a DASH (JURASCHEK; *et al.*, 2021a).

Os estudos provenientes do ensaio clínico DASH-Sodium (JURASCHEK *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2017) e DASH trial (JURASCHEK; 2021b), em que as refeições eram disponibilizadas já preparadas pelo estudo, demonstram a eficácia da DASH em diminuir os níveis de AU. Outros dois estudos realizaram intervenção alimentar domiciliar por meio de orientação dietética (JURASCHEK *et al.*, 2018; 2021a), no qual o participante recebeu valor fixo em dinheiro para a aquisição dos alimentos e orientação de consumo alimentar seguindo os preceitos da DASH (JURASCHEK *et al.*, 2018, 2021a). Ambos demonstraram efetividade da DASH em diminuir os níveis de AU (JURASCHEK *et al.*, 2018, 2021a), porém foram realizados com baixo tamanho amostral e tempo de seguimento curto (30 e 60 dias). Ainda, somente um estudo não adotou a HAS como critério de inclusão, sendo realizado em indivíduos com gota (JURASCHEK *et al.*, 2021a).

Estudos observacionais que abordam a relação da DASH com AU/HU são escassos

e demonstram resultados inconclusivos. Estudos transversais observaram associação entre a maior adesão à DASH e prevalência de HU (CHOI *et al.*, 2020; GAO *et al.*, 2021), mas não foi observada associação com níveis AU (ALKERWI *et al.*, 2015). Gao *et al.* (2021) realizaram estudo com 71.893 chineses adultos entre 18-98 anos e observaram que o quartil mais alto do escore DASH estava associado a uma menor chance de HU (*Odds ratio*-OR: 0,70; IC 95%: 0,66; 0,75), após ajustes para confundidores. Tal associação se manteve após análises de sensibilidade com a exclusão dos participantes com doença renal crônica autorreferida, taxa de filtração glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73m², obesidade, DM, HAS, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Ainda, a associação foi maior em participantes mais velhos (≥50 anos), mulheres e aqueles fisicamente inativos, em comparação com seus pares (GAO *et al.*, 2021). Choi *et al.* (2020) conduziram estudo transversal, utilizando dados do NHANES III com 14.187 estadunidenses adultos maiores de 20 anos, e observaram que participantes no menor quintil do escore DASH tiveram uma prevalência 22% maior de HU (razão de prevalência: 1,22; IC 95%: 1,09;1,37). Tal associação se manteve mesmo após análises de sensibilidade com exclusão de indivíduos com história prévia de gota ou em uso de uricorredutores. No entanto, em inquérito nacional de base populacional realizado em Luxemburgo com 1.153 adultos entre 18-69 anos, não foi observada associação entre quintis do escore DASH com níveis AU (ALKERWI *et al.*, 2015).

Gao *et al.* (2021) e Choi *et al.* (2020) utilizaram ponto de corte sexo-específicos para definir HU. No entanto, após análise de sensibilidade utilizando a definição de HU como níveis de AU >7,0 mg/dL independentemente do sexo, a associação descrita não se alterou. A principal diferença entre os estudos transversais são os componentes da DASH. Gao *et al.* (2021) utilizaram uma proposta da DASH (FUNG *et al.*, 2008; “Your guide to lowering your blood pressure with DASH”, 2006) modificada e consideraram 9 componentes: legumes e verduras; frutas; laticínios; feijões; grãos integrais; carnes; óleos e gorduras; sódio; e bebidas açucaradas (GAO *et al.*, 2021). Enquanto os demais (ALKERWI *et al.*, 2015; CHOI *et al.*, 2020) utilizaram a DASH com oito componentes (FUNG *et al.*, 2008; KARANJA *et al.*, 1999).

Os possíveis mecanismos explicativos para a relação entre DASH e AU são (a) o aumento do consumo de alimentos que contribuem com a excreção de AU [fibras (SUN *et al.*, 2019), laticínios (SILVA *et al.*, 2020), compostos bioativos de frutas-verduras e legumes (MEHMOOD *et al.*, 2019)], e diminuição do consumo de alimentos que contribuem com a produção de AU [carnes vermelhas e frutose) (SILVA *et al.*, 2020; SIQUEIRA *et al.*, 2021)]; (b) efeito antioxidante da DASH (PIROUZEH *et al.*, 2020), diminuindo a necessidade da ação antioxidante do AU, e consequente redução do seu nível sérico, (c) diminuição da resistência à insulina, associada à perda de peso (VASEI *et al.*, 2022) e redução da circunferência da cintura (DREHMER *et al.*, 2017), diminuindo o desvio de intermediários glicolíticos para via de produção de AU (HANNOU *et al.*, 2018) e a redução da excreção de AU promovida pela insulina (ZHU *et al.*, 2021); e (d) a contribuição para uma excreção adequada de AU pela redução da pressão arterial (ECKEL *et al.*, 2014) e melhora da TFG (BARROSO *et al.*, 2021; REBHOLZ *et al.*, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Além de fatores cardiometabólicos e de estilo de vida, alguns alimentos e bebidas são considerados fatores modificáveis para prevenção de ocorrência e progressão de doenças crônicas não-transmissíveis (AFSHIN *et al.*, 2019; GOLBIDI *et al.*, 2017; RÉDA *et al.*, 2020). A maioria dos estudos que investiga a associação entre alimentação e AU/HU por meio de avaliações quantitativas o fizeram com foco em nutrientes, calorias e grupos alimentares, alimentos e bebidas isolados (BORGHI *et al.*, 2018; BRZEZIŃSKA *et al.*, 2021; MAJOR *et al.*, 2018; MEHMOOD *et al.*, 2019; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019). Esses estudos demonstraram associação direta entre o maior consumo de alimentos proteicos (carnes em geral, miúdos), de alimentos contendo frutose (bebidas açucaradas e refrigerantes) e de bebidas alcoólicas e os níveis séricos de AU e presença de HU, e associação inversa com maior consumo de laticínios (AIHEMAITIJANG *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; SIQUEIRA *et al.*, 2018, 2021; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; VILLEGAS *et al.*, 2012; ZHU *et al.*, 2021).

No entanto a alimentação apresenta também aspectos qualitativos (HU, 2002), como a integridade estrutural da matriz do alimento (GIBNEY e FORDE, 2022; THORNING *et al.*, 2017) e a combinação de alimentos e nutrientes interagindo entre si, que influenciam na saúde (COZZOLINO, 2007; HU, 2002). Dentre as possíveis combinações ou padrões dietéticos, destaca-se que os efeitos deletérios do consumo de UP e os benéficos da adesão à DASH já foram previamente identificados, considerando-se diferentes desfechos em saúde (ALKERWI *et al.*, 2015; APPEL *et al.*, 1997; DREHMER *et al.*, 2017; FILIPPOU *et al.*, 2020; GLENN *et al.*, 2021; PHILLIPS; HARRINGTON; PERRY, 2019; RAMESH *et al.*, 2022; SALEHI-ABARGOUEI *et al.*, 2013; SOLTANI *et al.*, 2020; RAI *et al.*, 2017).

O presente estudo justifica-se pelas evidências limitadas na literatura sobre a associação do consumo de UP com níveis de AU e/ou HU. Até o momento somente um estudo de coorte apresentou resultados longitudinais indicando que maior consumo de alimentos UP prediz a incidência de HU, em indivíduos chineses (ZHANG, T *et al.*, 2021). Já a associação entre DASH e níveis de AU e/ou HU é

demonstrada predominantemente em ensaios clínicos realizados nos EUA, incluindo indivíduos de grupos específicos (pré-hipertensos ou hipertensos, com AU>7mg/dL e/ou gota) (JURASCHEK et al., 2016, 2018; 2021a; 2021b; TANG et al., 2017). Já os poucos estudos observacionais existentes recorrem a análises transversais (ALKERWI et al., 2015; CHOI et al., 2020; GAO et al., 2021), no qual observou-se associação inversa entre adesão à DASH e prevalência de HU (CHOI et al., 2020; GAO et al., 2021) e ausência de associação para níveis séricos de AU (ALKERWI et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a relação do consumo alimentar de ultraprocessados (UP) e *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) com os níveis séricos de ácido úrico e a prevalência e a incidência de hiperuricemia em adultos brasileiros participantes da coorte do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

3.2 Objetivos específicos

Artigo 1

- Investigar a associação transversal do consumo de ultraprocessados com a prevalência de hiperuricemia e o nível sérico de ácido úrico na linha de base da coorte;
- Investigar a associação do consumo de alimentos ultraprocessados, na linha de base, com a incidência de hiperuricemia e com a mudança na trajetória do nível sérico em aproximadamente 4 anos de seguimento da coorte.

Artigo 2

- Investigar a associação da adesão à DASH, na linha de base, com a incidência de hiperuricemia e com a mudança na trajetória do nível sérico em aproximadamente 8 anos de seguimento da coorte.

4 HIPÓTESES

Artigo 1

As hipóteses levantadas no artigo 1 são que (1) maior consumo de alimentos ultraprocessados está associado a maior prevalência de hiperuricemia e níveis mais altos de ácido úrico na linha de base, e (2) que esse maior consumo prediz incidência cumulativa de HU e mudança na trajetória do nível sérico de AU ao longo de aproximadamente 4 anos de seguimento da coorte.

Artigo 2

As hipóteses levantadas no artigo 2 são que a maior adesão à DASH prediz incidência cumulativa de HU e mudança na trajetória de nível sérico de ácido úrico em aproximadamente 8 anos de seguimento da coorte.

5 METODOLOGIA

5.1 Estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-Brasil)

As visitas dos participantes aos centros de investigação do ELSA-Brasil são realizadas a cada 4 anos. A população elegível do estudo incluiu servidores, ativos ou aposentados, das referidas instituições de ensino superior e pesquisa. Os critérios de exclusão do estudo foram: deficiências cognitivas ou de comunicação graves, intenção de deixar de trabalhar na instituição em um futuro próximo por motivos não relacionados à aposentadoria e, em caso de aposentadoria, residência fora da área metropolitana correspondente. Mulheres com gravidez atual ou recente foram remarcadas para que a entrevista pudesse ocorrer 4 meses após o parto (AQUINO *et al.*, 2012). O perfil dos participantes do estudo foi descrito previamente (SCHMIDT *et al.*, 2015).

5.2 Desenho do estudo e população

Trata-se de análises transversal e longitudinal dos dados provenientes do ELSA-Brasil. Detalhes sobre o desenho do estudo podem ser encontrados em publicação prévia (AQUINO *et al.*, 2012).

Para o presente estudo, serão utilizados dados da linha de base (2008–2010) e da segunda (2012–2014) e terceira (2016–2018) visitas de avaliações. A linha de base do ELSA-Brasil incluiu 15.105 servidores públicos ativos e aposentados, com idade entre 35 e 74 anos.

Para todas as análises com UP foram incluídos os indivíduos que possuíam dados completos a respeito do questionário de frequência alimentar (QFA) e das dosagens de AU na linha de base. Os critérios de exclusão foram, consecutivamente: TFG <60 mL/min/1,73m², histórico de cirurgia bariátrica, ingestão energética total implausível (<500 e >6.000 kcal), e uso de medicamentos uricorredutores (inibidores de XO [alopurinol e uricosúricos [benzbromarona]) na linha de base.

Pelo fato da redução da excreção renal de AU contribuir com 90% dos níveis circulantes de AU (BORGHI *et al.*, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019; ZHU *et al.*, 2021), a TFG <60ml/min foi considerada como critério de exclusão. Como a realização prévia da cirurgia bariátrica, cuja finalidade é a redução de peso por diminuição da ingestão alimentar, influencia diretamente o consumo alimentar, tais indivíduos também foram excluídos (AL-NAJIM; DOCHERTY; LE ROUX, 2018). O uso de métodos de avaliação do consumo alimentar, como o QFA, pode gerar sub e superestimação do consumo alimentar por limitação de memória, o que justifica a exclusão daqueles com ingestão energética implausível (FISBERG *et al.*, 2005). Por fim, a presença de doença diagnosticada pode modificar o comportamento alimentar e, para evitar causalidade reversa, foram excluídos os indivíduos em uso de uricorretores que, presumivelmente, tinha conhecimento da HU.

Diante dos critérios de inclusão e exclusão mencionados acima, a amostra transversal final para as análises do consumo de UP e níveis de AU/HU foi de 13.923 indivíduos (Figura 2). Desses, 813 não compareceram à 2ª visita de seguimento e 130 vieram a óbito, totalizando 943 perdas. Ainda, foram aplicadas as seguintes exclusões adicionais para as análises longitudinais: não ter dosagem de AU na 2ª visita (n=80); ter HU na linha de base (n=2.383); e uso de uricorretores na 2ª visita (n=1), resultando em uma amostra longitudinal final de 10.517 indivíduos (Figura 2).

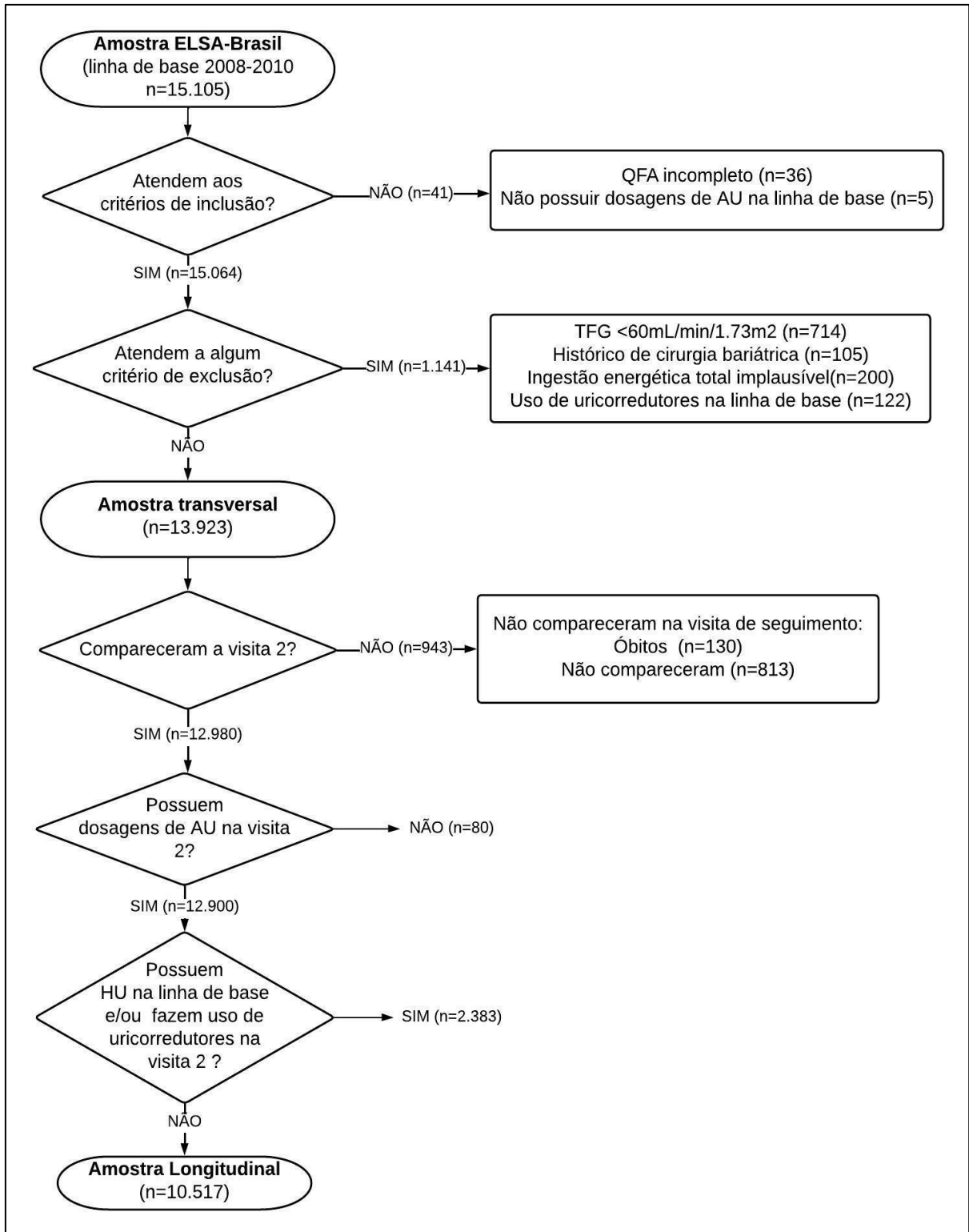


Figura 2 Fluxograma das amostras por tipo de análise entre consumo de ultraprocessados e níveis de ácido úrico/hiperuricemia

ELSA-Brasil= Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto QFA= Questionário de frequência alimentar. AU= ácido úrico. TFG= taxa de filtração glomerular; HU= hiperuricemia

Já para as análises entre a adesão à DASH e AU após 8 anos de seguimento, os critérios de inclusão foram os dados completos do QFA dosagem de sódio urinário (usado para estimar a ingestão de sódio em mg/dia), e dosagens de AU na linha de base. Para as análises da trajetória dos níveis de AU, foram incluídos os participantes com medidas de AU em pelo menos uma das duas visitas de acompanhamento; e para análises de incidência cumulativa de HU, foram incluídos os participantes livres de HU ($AU \geq 6,8 \text{ mg/dL}$ ou uso de medicamentos uricorretores) na linha de base e que compareceram a todas as consultas de acompanhamento. Os critérios de exclusão foram, consecutivamente: taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, cirurgia bariátrica autorreferida, consumo total de energia implausível (< 500 e $> 6.000 \text{ kcal}$) na 1ª visita para todas as análises. Para as análises da trajetória dos níveis de AU, também foram excluídos os participantes que informaram o uso de medicamentos uricorretores (inibidores da xantina oxidase [alopurinol] e/ou medicamentos uricosúricos [benzbromarona]) em alguma consulta. As amostras finais foram 12.353 para análises de trajetória de níveis de AU (Figura 3) e 9.087 para análises de incidência cumulativa de HU (Figura 2). (Figura 4).

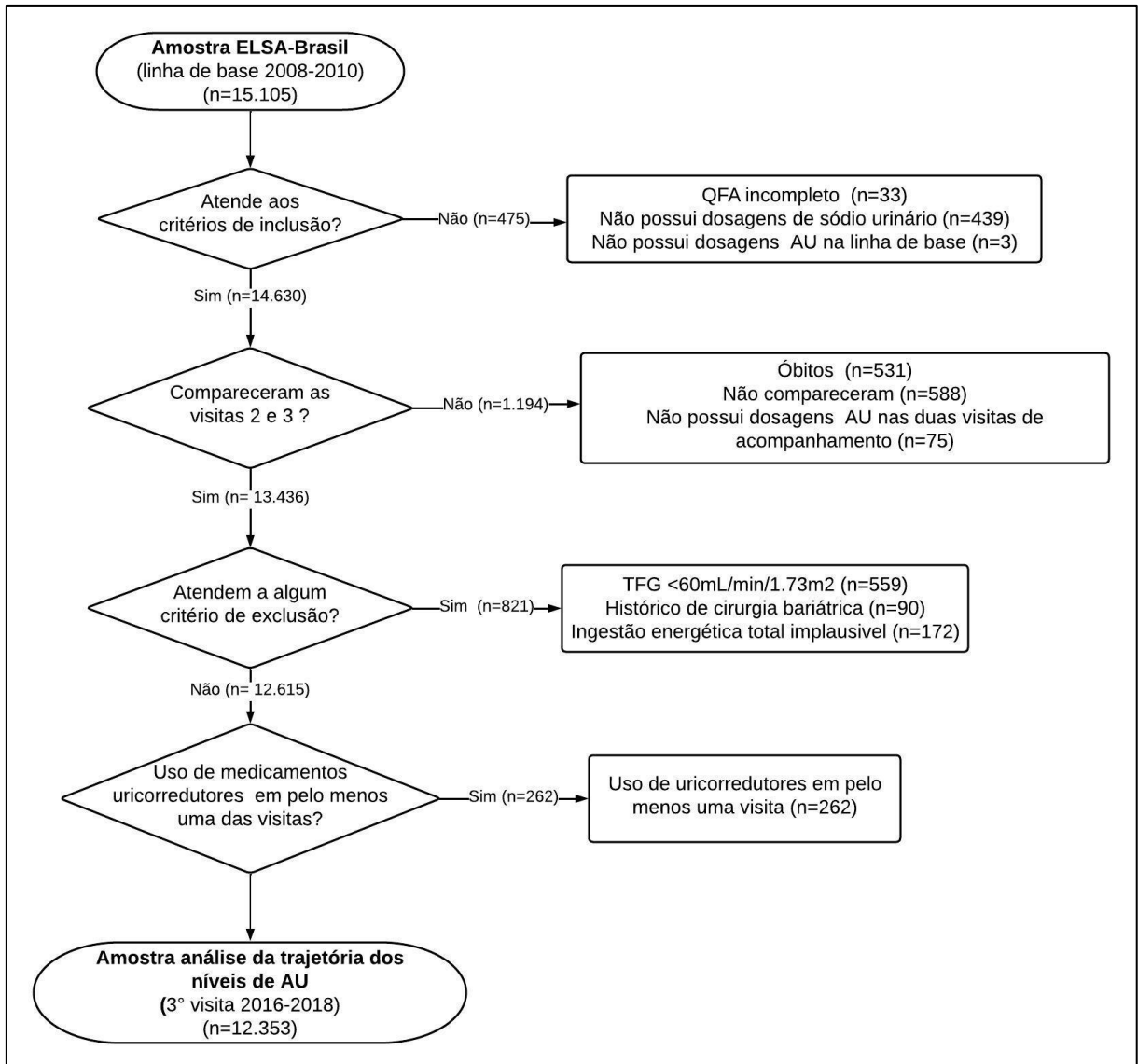


Figura 3 Fluxograma dos participantes do estudo - análise da trajetória dos níveis séricos de ácido úrico, ELSA-Brasil

ELSA-Brasil= Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto QFA= Questionário de frequência alimentar.
AU= ácido úrico. TFG= taxa de filtração glomerular.

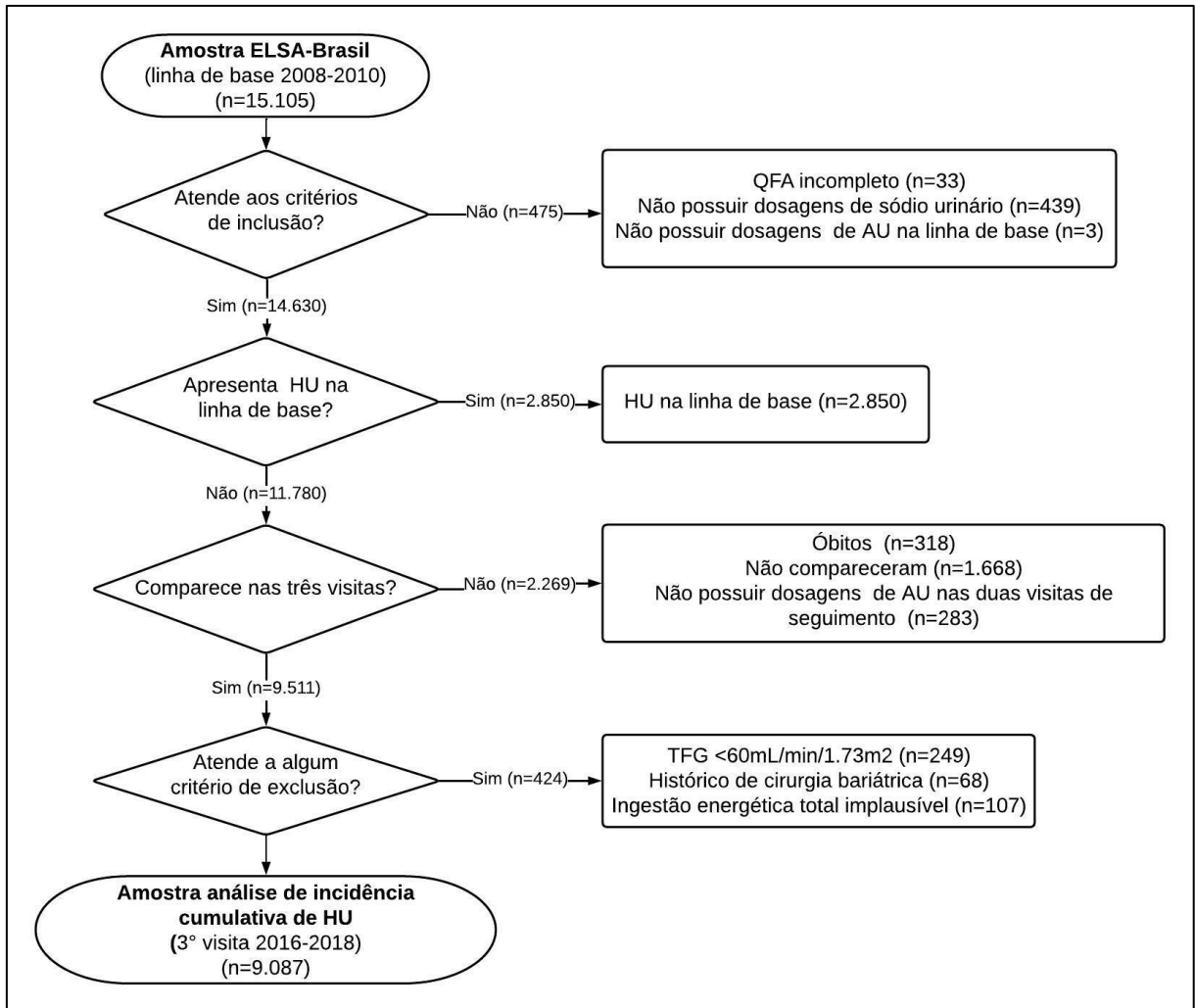


Figura 4 Fluxograma dos participantes do estudo - análise da incidência cumulativa de hiperuricemia, ELSA-Brasil.

ELSA-Brasil= Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto QFA= Questionário de frequência alimentar. AU= ácido úrico. TFG= taxa de filtração glomerular. HU= hiperuricemia

5.3 Questões éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e na Resolução Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 196/96 (revogada em 2012 pela Resolução CNS nº 466). Por ser um estudo multicêntrico, o protocolo de pesquisa do ELSA-Brasil foi aprovado não apenas pelo comitê de ética de cada instituição (UFMG: ETIC 186/06; HU/USP: 669/06; UFRGS: 194/061; UFES: 041/06; UFBA: 027/06; FIOCRUZ: 343/06), mas também pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (CONEP 976/2006). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e foram solicitados a consentir ou não com o armazenamento das amostras biológicas.

5.4 Procedimentos e variáveis do estudo

Os dados foram coletados por meio de entrevista face a face, exames e medidas, usando questionário padronizado e protocolos bem estabelecidos, por assistentes de pesquisa treinados e certificados. As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum, armazenadas a -80°C e posteriormente analisadas em um único centro de investigação (Universidade de São Paulo). Os procedimentos de coleta das amostras biológicas foram padronizados para garantir a uniformidade em todos os centros participantes do ELSA-Brasil (FEDELI *et al.*, 2013) e seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (2005). Mais detalhes sobre tais procedimentos foram descritos em publicações prévias (AQUINO *et al.*, 2012; BENSENOR *et al.*, 2013; CHOR *et al.*, 2013; FEDELI *et al.*, 2013; MILL *et al.*, 2013; SCHMIDT *et al.*, 2013).

5.4.1 Nível sérico de ácido úrico e hiperuricemia (Variáveis resposta)

O nível sérico de AU (mg/dL) foi mensurado pelo método enzimático colorimétrico (ADVIA 1200 automated analyzer – Siemens Healthcare Diagnostics, USA – linha de base e 2ª visita de seguimento; COBAS c501 – Rochè Diagnostics– 3ª visita de seguimento).

As seguintes variáveis resposta foram utilizadas no presente estudo, tanto para as análises transversais quanto longitudinais:

- Nível sérico de AU (mg/dL).
- HU definida como concentração de AU $\geq 6,8$ mg/dL para ambos os sexos (BURSILL *et al.*, 2019; FITZGERALD *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2021).

5.4.2 Consumo Alimentar (Variáveis de exposição)

O consumo alimentar foi avaliado na linha de base por meio de um QFA semiquantitativo contendo 114 itens, referente ao consumo nos últimos doze meses. Para cada item, foram avaliados a frequência de consumo (com oito opções de resposta: mais de 3 vezes/dia, 2–3 vezes/dia, uma vez ao dia, 5–6 vezes/semana, 2–4 vezes/semana, uma vez/semana, 1–3 vezes/mês e nunca/quase nunca) e o número de porções consumidas (usando tamanhos de porção padronizados) (MOLINA *et al.*, 2013a).

O QFA foi adaptado de um questionário brasileiro utilizado nos anos 90 com uma lista de alimentos extraídos de inquéritos aplicados à população brasileira de 1974-1975 (SICHIERI, 1998). Novos itens alimentares foram incluídos para refletir as mudanças na alimentação que ocorreram nos últimos 20 anos, e ainda foram incluídos até dois itens alimentares regionais ou marcadores de consumo diferenciado. Os alimentos regionais incluídos foram: alimentos típicos da Bahia (vatapá, caruru, moqueca de peixe) e acarajé (Bahia); chimarrão e cuca (Rio Grande do Sul); cuscuz paulista e comida japonesa (São Paulo); feijoada (Rio de Janeiro); pão de queijo e feijão tropeiro (Minas Gerais), moqueca Capixaba e banana frita (Espírito Santo) (MOLINA *et al.*, 2013a). Para padronização das porções, um conjunto de utensílios de tamanho padronizado foi adotado durante a aplicação do QFA (CHOR *et al.*, 2013). O QFA utilizado foi construído e validado previamente na população alvo, sendo a amostra composta por indivíduos não elegíveis para o estudo, mas com faixa etária, sexo e local de trabalho semelhantes à população elegível. O QFA apresentou confiabilidade satisfatória para todos nutrientes e validade relativa razoável para energia e macronutrientes. Mais detalhes sobre o desenvolvimento do QFA e sua confiabilidade foram descritos previamente (MOLINA *et al.*, 2013a, 2013b).

O consumo alimentar em peso (g/dia) dos alimentos consumidos foi estimado com base na seguinte fórmula:

$$\text{Consumo alimentar (g)} = \text{número de porções consumidas por ocasião} \times \text{peso do tamanho da porção} \times \text{frequência de ingestão diária}$$

O valor energético total (VET; kcal/dia) foi estimado pela fórmula anterior multiplicada pela composição nutricional da porção ingerida. A composição nutricional dos itens alimentares foi baseada no *Nutrition Data System for Research* (NDSR; <http://www.ncc.umn.edu/products/>) exceto quando seus valores estavam fora da faixa de 80% a 120% daqueles descritos na Tabela Brasileira de composição de alimentos (TACO, sigla em português) da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, a qual foi utilizada (CACAU *et al.*, 2021).

5.4.2.a Consumo Alimentar de Ultraprocessados

A classificação dos UP foi realizada pelo sistema NOVA (MONTEIRO *et al.*, 2016) e são definidas por formulações industriais com ingredientes contendo poucos ou nenhum alimento integral (MONTEIRO *et al.*, 2013). A classificação dos alimentos contemplados no QFA do ELSA-Brasil, de acordo com a NOVA, foi previamente apresentada (SIMÕES *et al.*, 2018) (Quadro 3).

Quadro 3 Classificação dos alimentos consumidos pelos participantes do ELSA-Brasil, de acordo com a NOVA

Grupo alimentar	Alimentos
Alimentos não processados, minimamente processados e ingredientes culinários processados	Arroz integral, arroz branco, aveia / cereal, farofa / cuscuz, mandioca / farinha de milho, polenta de milho / mingau / mingau, batatas / purê de batata, mandioca / banana / batata doce / polenta frita, laranja / tangerina, banana, mamão, maçã / pêra, melancia, melão, abacaxi, abacate, manga, uvas, goiaba, morango, pêssego / ameixa / kiwi / caju, caqui / jaca / pinha, salada de frutas com açúcar, frutas salada sem açúcar, alface, couve, repolho, chicória, tomate, abóbora, abobrinha / chuchu / berinjela, ervilha, quiabo, cebola, alho, cenoura, beterraba, couve-flor, brócolis, milho, feijão, feijoada / feijão tropeiro, lentilha / grão de bico / ervilha, nozes / castanha / amêndoas, ovos cozidos / escalfados, ovos fritos / omelete / mexidos, leite desnatado, leite semi-desnatado, leite integral, leite de soja, manteiga, fígado / vísceras, estômago / tripa, carne com osso, carne desossada, porco, frango animal / aves, frango frito, frango assado, assado peixes, peixes fritos, camarões / frutos do mar, massas, pipoca, estrogonofe, vatapá, caruru, moqueca, sushi, sashimi, tofu, yakisoba, sopa de vegetais, mel, café sem açúcar, café sem açúcar, café com adoçante, suco natural com açúcar, natural suco sem açúcar, suco natural com adoçante, chá mate com açúcar, , chá mate c / adoçante, chimarrão, água de coco.
Processados	Queijo branco, queijo amarelo, bacon / banha / casca de porco, sardinhas / atum, cerveja, vinho tinto, vinho branco, pãozinho
Alimentos ultraprocessados	Pão light (branco/integral), pão de forma / sírio / torrado, pão doce / caseiro, pão integral / centeio, pão de queijo brasileiro, bolo recheado / torta / pavê, biscoitos (salgados, doces com/sem recheio), acarajé, maionese light / comum, iogurte light / regular, requeijão light / regular, margarina, linguiça / chouriço, hambúrguer (carne), frios light (peito de peru / chester), presunto, mortadela, salame, pizza, macarrão instantâneo, salgados assados / fritos, cachorro-quente, sopa instantânea, sorvete, picolés de frutas, caramelo / bala, gelatina, chocolate em pó / achocolatado em pó / cappuccino, chocolate/ bombons / brigadeiro/ doce de leite, pudim / mousse, geleia / doce de frutas, barras de cereais, refrigerante diet/ light/ regular, suco processado com/sem açúcar / com adoçante, suco artificial com / sem açúcar / com adoçante, bebidas destiladas (cachaça, whisky, vodca)

Ultraprocessados foram classificados pelo sistema NOVA (MONTEIRO *et al.*, 2016).

A elaboração do QFA foi realizada anteriormente à elaboração do sistema NOVA e, portanto, não foi construído com o propósito inicial de se mensurar o consumo de alimentos UP. Em colaboração de especialistas que integram o Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição em Saúde (NUPENS-São Paulo) que propôs a NOVA, foram adotadas decisões sobre a classificação dos alimentos diante das limitações encontradas. Diante da limitação para se desmembrar e classificar algumas preparações culinárias e realizar a classificação dos alimentos nos quatro grupos propostos pela NOVA, decidiu-se reagrupar a classificação NOVA da seguinte forma: a) Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; b) Grupo 2: alimentos processados; c) Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Também, foram identificados dois tipos de itens alimentares com limitações para a classificação segundo a NOVA: 1) itens alimentares que agrupavam alimentos que pertenciam a diferentes grupos da NOVA. Como as preparações culinárias que necessitavam ser desmembrados em seus ingredientes constituintes, como por exemplo os itens polenta/angu/pirão e salada de frutas; 2) itens alimentares que agrupavam alimentos que poderiam ser classificados em diferentes grupos da NOVA, a depender da origem da preparação, se caseira ou industrializada. Os alimentos que eram mais frequentemente preparados no domicílio foram considerados no Grupo 1 (alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados); e os alimentos que eram consumidos com maior frequência na forma industrializada foram classificados no Grupo 3 (alimentos ultraprocessados). Ainda, em janeiro de 2016, a NOVA foi revista pelos autores, o que levou a revisão da classificação dos alimentos do QFA ELSA-Brasil, novamente em conjunto com especialista do NUPENS-São Paulo (SIMÕES, 2018). No ELSA-Brasil, ingredientes culinários processados (exemplo: Sal; açúcar e melaço obtido a partir de cana ou de beterraba; mel; óleos vegetais obtidos a partir de azeitonas ou de sementes; banha de porco) foram agrupados com alimentos não processados ou minimamente processados (MONTEIRO *et al.*, 2010). As decisões adotadas para a classificação dos alimentos avaliados no QFA do ELSA-Brasil segundo o sistema NOVA foram previamente apresentadas (SIMÕES, 2018) (Apêndice A).

Também foi realizada a contribuição percentual de subgrupos de alimentos UP no consumo total de UP (g/dia) (Quadro 4). O uso da quantidade em peso (g/dia), em vez

de uma proporção de energia (% kcal/dia), foi adotado com o intuito de incluir os alimentos UP que fornecem pouca ou nenhuma energia (por exemplo, bebidas adoçadas artificialmente) (MARINO *et al.*, 2021; SROUR *et al.*, 2019). O consumo dos alimentos UP foi incluído nos modelos estatísticos em múltiplos de 100 g/dia.

Quadro 4 Alimentos ultraprocessados de acordo com a NOVA, por grupos de alimentos

NOVA	Grupo alimentar	Alimentos
UP	Bebidas não alcóolicas	Refrigerante diet ou regular, suco industrializado com açúcar ou adoçante, suco artificial com açúcar ou adoçante.
	Alimentos ricos em amido e cereais matinais	Pão light, pão branco/pita, pão doce/caseiro, pão integral/pão de centeio, macarrão instantâneo, sopa instantânea, barras de cereais
	Produtos açucarados	Bolo, bolo recheado, bolachas, biscoito doce c/ recheio, biscoito doce c/ recheio, picolé de frutas, caramelo/doce, gelatina, achocolatado em pó, chocolate/bombons/doces, pudim/mousse
	Laticínios	Iogurte light, iogurte normal, cream cheese light, cream cheese normal
	Lanches/ Salgados	Pão de queijo, pizza, salgadinhos assados, salgadinhos fritos, cachorros-quentes
	Carnes	linguiça/chouriço/salsichão, hambúrguer (bife), presunto/mortadela/salame
	Gorduras e molhos	Maionese light, maionese normal, margarina
	Frutas e vegetais	Geléia/doce de frutas
	Bebidas alcoólicas	Bebidas destiladas (cachaça, whisky, vodka)

UP= ultraprocessados. UP foram classificados de acordo com o sistema NOVA (MONTEIRO *et al.*, 2016).

5.4.2.b Adesão à Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)

O escore DASH é baseado no consumo alimentar, avaliado em g/dia, de oito componentes alimentares (FUNG *et al.*, 2008): 1) Frutas; 2) Vegetais; 3) Oleaginosas, sementes e leguminosas; 4) Cereais e grãos integrais; 5) laticínios com baixo teor de gordura; 6) Sódio; 7) Açúcares extrínsecos; 8) Carnes gordurosas, vermelhas e processadas.

A ingestão de sódio estimada pelo QFA do ELSA-Brasil apresentou validade baixa (PEREIRA *et al.*, 2015, 2016). Portanto, a ingestão diária de sódio foi determinada com base na excreção urinária noturna de sódio de 12 horas, que é fortemente correlacionado com o padrão ouro - a coleta de urina de 24 horas (BALDO *et al.*, 2019). A excreção urinária diária de sódio foi obtida a partir do ajuste da excreção noturna de sódio de 12 horas, que corresponde a quase 47% da excreção de sódio de 24 horas (MILL *et al.*, 2012).

A adesão à DASH foi avaliada por meio do escore de consumo de cada um dos oito componentes pontuados de acordo com os quintis de consumo, específicos por sexo. Para cada quintil foi atribuída uma pontuação que varia de 1 a 5. Para os alimentos de consumo estimulado (componentes 1 a 5), foram atribuídos o valor 1 para a ingestão mais baixa e 5 para a mais alta. Já para os alimentos dos grupos 6 a 8, visto que seu consumo deve ser desestimulado, a pontuação foi invertida. Por fim, todas as pontuações dos oito componentes foram somadas para se obter um escore DASH individual, com variação entre 8 e 40 pontos (FUNG *et al.*, 2008). Para as análises, os participantes foram agrupados em decis e posteriormente categorizado em três níveis de adesão, a saber: a) baixa adesão (1º ao 2º decil ≤ 20 pontos); b) média adesão (3º ao 8º decil >20 e <29 pontos); c) alta adesão (9º ao 10º decil ≥ 29 pontos).

5.4.3 Covariáveis (Descrição de amostra, ajuste e análises de sensibilidade)

Características sociodemográficas: Inclui a idade (anos), sexo, renda domiciliar per capita (reais), e nível de escolaridade. A renda do participante foi calculada com base na renda familiar líquida referida, dividida pelo número de dependentes dessa renda.

A escolaridade do participante foi obtida pela pergunta: “Qual seu grau de instrução?”. As opções de resposta eram as seguintes: nunca frequentou a escola; 1º grau incompleto; 1º grau completo; 2º grau incompleto; 2º grau completo; universitário incompleto; universitário completo; pós-graduação. Nesse estudo, as respostas foram agrupadas em até fundamental incompleto (nunca frequentou a escola; 1º grau incompleto); fundamental completo (1º grau completo); médio completo (2º grau incompleto; 2º grau completo; universitário incompleto); superior completo (universitário completo; pós-graduação).

Características comportamentais: O consumo de bebidas alcóolicas (g/dia), carnes (g/dia) e laticínios (g/dia) não UP foram avaliados por meio do QFA (Quadro 5). Esses grupos alimentares são fatores que contribuem com níveis de AU e HU, amplamente conhecidos (BORGHI *et al.*, 2018, 2021; MALLAT *et al.*, 2016; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019) e previamente identificados no ELSA-Brasil (SILVA *et al.*, 2020). Desses grupos alimentares, somente o consumo de bebidas alcoólicas totais (g/dia) será utilizado como ajuste nas análises de adesão à DASH, já que, o consumo de carnes e laticínios fazem parte da sua pontuação (FUNG *et al.*, 2008).

Quadro 5. Comparação entre alimentos pertencentes as bebidas alcoólicas, carnes e laticínios por grau de processamento.

Grupos Alimentares	UP	Não UP
Bebidas alcóolicas	Bebidas destiladas: cachaça, whisky, vodca	Cerveja e vinho (tinto ou branco)
Carnes	Linguiça/chouriço/salsichão, hambúrguer (bife), presunto/mortadela/salame	Ovo (frito, cozido, mexido); Fígado/miúdos; Bucho/dobradinha; Carne boi com osso; Carne boi sem osso; Carne porco; Peito frango/aves; Frango frito (outras partes); Frango cozido (outras partes); Bacon; Peixe cozido/assado/frito; Sardinha/atum; Camarão/mariscos; Caranguejo/siri; Estrogonofe; Moqueca de peixe; Comida japonesa (sashimi)
Laticínios	iogurte light, iogurte normal, cream cheese light, cream cheese normal	Leite (desnatado, semidesnatado ou integral); queijos (brancos ou amarelos)

UP= ultraprocessados

A presença de mudanças alimentares nos últimos seis meses e o tabagismo (nunca fumou; fumante atual; ex-fumante) foram avaliados pelo questionário.

Características clínicas:

Hipertensão arterial sistêmica: A PA foi mensurada em triplicata, após cinco minutos iniciais de descanso em posição sentada, utilizando o esfigmomanômetro oscilométrico (Omron 765CP; Omron, Kyoto, Japão). A média da segunda e terceira medições foram usadas nas análises. A presença de HAS foi definida pela PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg (BARROSO *et al.*, 2021) ou uso de medicamentos anti-hipertensivos nas últimas duas semanas.

Diabetes Mellitus: A glicose foi mensurada pelo método hexoquinase (enzimático) e a hemoglobina glicada por cromatografia de alta pressão (HPLC). Para o teste de tolerância oral à glicose foi utilizado teste padrão, com ingestão oral de 75 g de glicose após jejum noturno, e determinação de glicose em jejum e pós-carga de 2 horas. O DM foi definido pela presença de (1) níveis de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou (2) glicemia 2h pós sobrecarga oral de glicose ≥ 200 mg/dL ou (3) hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019), ou (4) uso de medicações antidiabéticas orais ou insulina, ou (5) diagnóstico médico autorreferido de DM.

Doenças cardiovasculares: A presença de DCV foi definida por meio de relato de revascularização coronária, ou diagnóstico médico de pelo menos um dos eventos a seguir: infarto do miocárdio, e/ou acidente vascular cerebral e/ou insuficiência cardíaca.

A TFG (mL/min/1,73m^2) foi estimada com base na creatinina sérica dosada pelo método de Jaffe, e ajustada por sexo e idade usando equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY *et al.*, 2009), sem correção para raça (BARRETO *et al.*, 2015). A creatinina sérica foi dosada pelo método de Jaffe (ADVIA Analisador automático 1200 - Siemens Healthcare Diagnostics, EUA) (FEDELI *et al.*, 2013).

Finalmente, o uso de medicamentos uricorretores (alopurinol e bezobromarona), e que podem modificar níveis de AU (diuréticos, beta-bloqueadores, baixas doses de ácido acetilsalicílico, fenofibrato e losartana) (BORGHI *et al.*, 2018; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019), e ainda, o histórico de cirurgia bariátrica, foram obtidos por entrevista.

Características antropométricas: O peso, altura foram aferidos usando equipamentos e técnicas padrão (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2004; LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988) e, no momento da aferição, os participantes estavam em jejum, com bexiga vazia, vestidos com roupas padronizadas e sem portar qualquer tipo de adorno (óculos, pulseiras, relógios e outros objetos pessoais). Para o peso, o participante permaneceu descalço e foi orientado a subir na plataforma da balança (Toledo®, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil), olhando para frente e mantendo os braços ao longo do corpo. O aferidor registrou o peso em kg, com precisão de 50g. Para medida da altura, foi solicitado que o indivíduo se mantivesse de pé ereto, abaixo da haste horizontal do estadiômetro (Seca®, Hamburgo, Alemanha), com pés unidos ou realizando um ângulo de 60°, com cabeça alinhada, costas, nádegas e calcanhares encostados na haste horizontal. Em seguida, o estadiômetro foi posicionado e fixado no topo da cabeça do participante, a leitura foi feita ao nível dos olhos e o registro foi realizado em centímetros, sem arredondamentos e com precisão de 0,1cm. O IMC foi calculado como peso (em quilogramas) dividido pelo quadrado da altura (em metros) (WHO EXPERT COMMITTEE, 1995). As medidas de garantia e controle de qualidade foram uniformes e adotadas em todos os centros de investigação.

5.5 Análises estatísticas

A caracterização dos participantes foi apresentada como frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis categóricas e médias (desvios padrão – DP) ou mediana (intervalo interquartil – IIQ; percentis 25 e 75 -P₂₅-P₇₅) para variáveis contínuas. A normalidade foi verificada por análise gráfica.

5.5.1. Consumo de alimentos ultraprocessados e níveis de ácido úrico e hiperuricemia

A regressão linear múltipla foi utilizada para verificar a relação entre o consumo de UP (100g/dia) e níveis de AU (mg/dL) na linha de base. Os resultados foram apresentados com o coeficiente da regressão (β) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). A relação da idade com AU não é linear, e por isso foi acrescentada valores da idade em transformação quadrática nos modelos da regressão linear.

A regressão logística multivariada foi utilizada para verificar a relação entre o consumo dos alimentos UP (100g/dia) tanto com a prevalência quanto com a incidência cumulativa de HU. Os resultados foram apresentados como razão de chances (OR) e seu respectivo IC95%.

A análise por meio de modelos de regressão de efeito misto com estimativa de máxima verossimilhança restrita (REML) foi utilizada para verificar a relação entre o consumo alimentar de UP (100g/dia) e mudanças na trajetória do nível de AU (mg/dL) entre a linha de base e segunda visita de seguimento. O modelo de efeitos mistos é adequado para análises longitudinais, pois descreve evolução temporal e considera as variabilidades das medidas repetidas no mesmo indivíduo e entre indivíduos (MOLENBERGHS e VERBEKE, 2001). Este modelo também é capaz de acomodar dados repetidos mensurados em vários pontos no tempo e avaliar a mudança ao longo do tempo (CNAAN; LAIRD; SLASOR, 2005). A idade nas visitas foi utilizada para indexar o tempo de seguimento, como efeito aleatório. Ao final, para avaliar se o consumo de UP afeta a trajetória dos níveis de AU ao longo do tempo, foi inserido um termo de interação entre o consumo de UP*tempo de seguimento no modelo totalmente ajustado.

Para a análise do consumo de UP foram consideradas como possíveis variáveis de confundimento, segundo diagrama de causalidade por meio do *Directed Acyclic Graph* (DAG) (Figura 5): idade (LI *et al.*, 2021; NIE *et al.*, 2021; ZHANG, T *et al.*, 2021), sexo (LI *et al.*, 2021; MEHMOOD *et al.*, 2019; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022), renda domiciliar *per capita* (BORGHI *et al.*, 2018; MEHMOOD *et al.*, 2019; ZHANG, YIN; GIOVANNUCCI, 2022); consumo de álcool (MENDONÇA *et al.*, 2016; SROUR *et al.*,

2019; STEWART; LANGLOIS; NOONE, 2019), TFG (MEHMOOD *et al.*, 2019; ZHANG, T *et al.*, 2021), HAS (ZHANG, T *et al.*, 2021; ZHANG, Y *et al.*, 2020), DM (DONG *et al.*, 2020; ZHANG, T *et al.*, 2021), DCV (BORGHI *et al.*, 2018; ZHANG, T *et al.*, 2021), VET consumido (CHOI *et al.*, 2020; MONTEIRO *et al.*, 2018b; ZHANG, T *et al.*, 2021). A resistência à insulina (BARAZZONI *et al.*, 2018; HANNOU *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2021) e obesidade (LANE *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021) foram considerados possíveis mediadores da via causal entre UP e níveis mais elevados de AU/HU nesta análise (Figura 5).

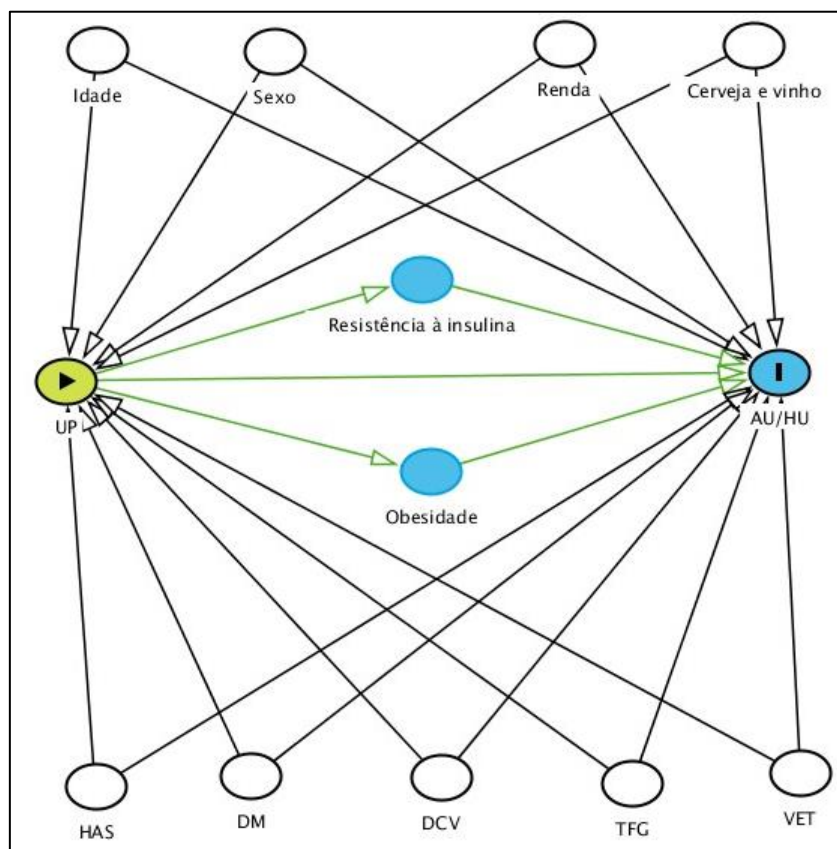


Figura 5 Diagrama de causalidade entre o consumo de alimentos ultraprocessados e ácido úrico

UP= ultraprocessados. AU= ácido úrico. HAS= hipertensão arterial sistêmica. DM= diabetes mellitus. DCV= doença cardiovasculares. TFG= taxa de filtração glomerular. VET= valor energético total

Após as análises univariadas (modelo bruto), a sequência de ajustamentos realizados para avaliar a relação entre UP e níveis de AU/HU foi a seguinte, para todas as variáveis resposta: idade (anos), sexo e renda per capita (reais) (Modelo 1); consumo de álcool (cerveja ou vinho g/dia) (Modelo 2); HAS, DM, DCV, TFG (mL/min/1,73m²) (Modelo 3); valor energético total (VET) (kcal) (Modelo 4). Dentre as bebidas alcoólicas

contidas no QFA, apenas o consumo de cerveja e vinho foram utilizados para o ajuste pois as bebidas destiladas (cachaça, whisky, vodka) já haviam sido incorporadas no grupo de UP⁷⁷.

Análise de sensibilidade foi realizada, excluindo-se os indivíduos que declararam ter mudado seus hábitos alimentares nos últimos 6 meses (n=4.290), e realizando ajuste adicional para consumo (g/dia) de carnes e laticínios (classificados como não processados, minimamente processados ou processados) (MONTEIRO *et al.*, 2018b).

5.5.2. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) e níveis de ácido úrico

A análise por meio de modelos de regressão de efeito misto com estimativa REML foi utilizada para verificar a relação entre a adesão à DASH (por três níveis de adesão) e mudanças longitudinais nos níveis de AU (mg/dL) entre a linha de base e 3° visita de seguimento. A idade foi modelada como efeito aleatório para indexar o tempo. Ao final, para avaliar se o consumo de UP e a adesão à DASH afetam a trajetória dos níveis de AU ao longo do tempo, foi inserido um termo de interação entre a adesão à DASH*tempo de seguimento no modelo bruto, ajustado para variáveis de confundimento.

A regressão logística multivariada foi utilizada para verificar a relação entre a adesão à DASH com a incidência cumulativa de HU. Os resultados foram apresentados como razão de chances (OR) e seu respectivo IC95%.

Para a análise da adesão à DASH foram consideradas como possíveis variáveis de confundimento: idade (anos), sexo, escolaridade, uso de álcool (g/dia) e tabagismo (fumante/ não fumante ou ex-fumante) (CUI *et al.*, 2021; DREHMER *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2021) (modelo 1); IMC (kg/m²) (BANERJEE *et al.*, 2019; CHOI *et al.*, 2020; NIE *et al.*, 2021); DM (sim/não) (BANERJEE *et al.*, 2019; NIE *et al.*, 2021), e HAS (sim/não) (BARROSO *et al.*, 2021; BORGHI *et al.*, 2018; FRANCISCO *et al.*, 2020) (modelo 2) (Figura 6).

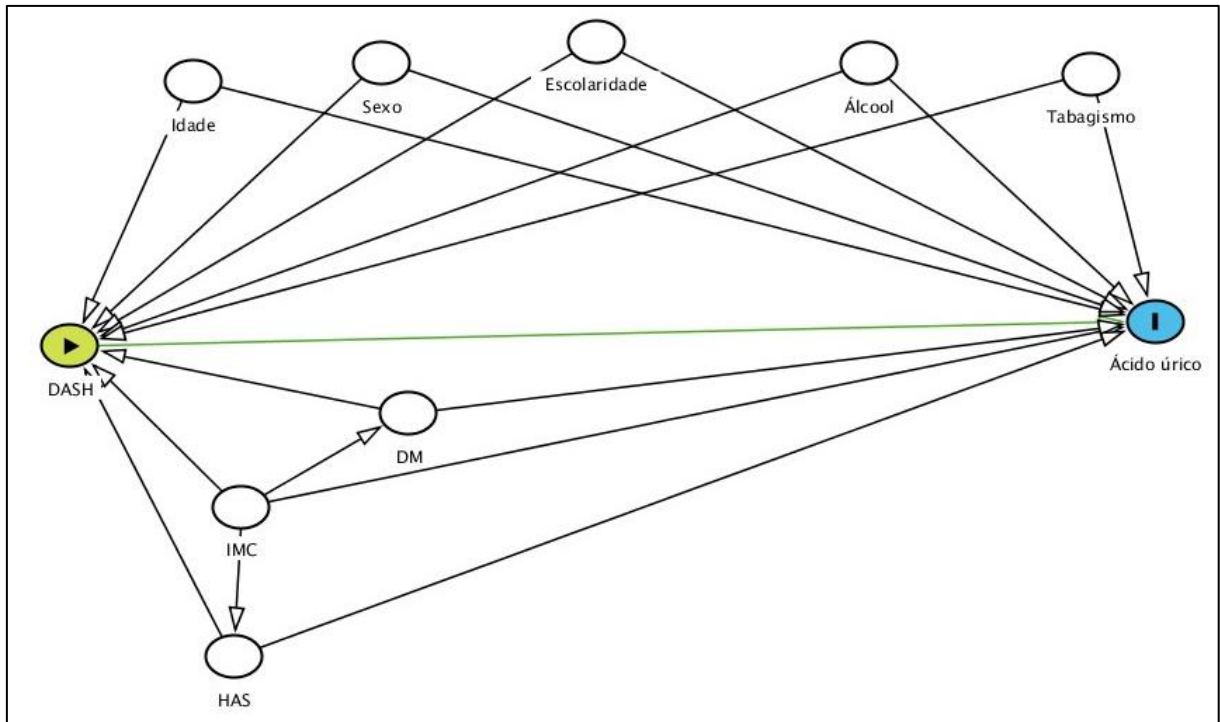


Figura 6 Diagrama de causalidade entre DASH e ácido úrico

DASH= Dietary Approaches to Stop Hypertension. DM= diabetes mellitus. IMC= índice de massa corporal. AU= ácido úrico. HAS= hipertensão arterial sistêmica.

Ainda, para investigar possíveis razões para a trajetória do AU observada ao longo do seguimento, foram realizadas análise comparativas entre as características dos indivíduos incluídos no estudo e as perdas, utilizando os testes T-Student, U de Mann-Whitney, dependendo da normalidade dos dados, ou Qui-quadrado de Pearson para dados categóricos.

Todas as análises foram realizadas usando o software estatístico Stata statistical software, version 14.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) com nível de significância de 5%.

5.6 Financiamento

O ELSA-Brasil recebe apoio e agradece o recebimento de fomento dos seguintes órgãos/fundações: Ministério da Saúde do Brasil (Departamento de Ciência e Tecnologia) e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos), bolsas nº. 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 e 01 06 0071.00-RJ; Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia Desenvolvimento (CNPq) bolsa n° 42358520169; e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) bolsa n° APQ-00921-16. O ELSA-Brasil MSK o recebimento dos seguintes órgãos/fundações: FAPEMIG-BR (APQ-00921-16, APQ-00549-22) e CNPq-BR (423585/2016-9, 404728/2021-9). Fajardo VC é apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES-BR) - Código Financeiro 001 para bolsa de doutorado. Ribeiro ALP é apoiado em parte pelo CNPq (310790/2021-2 e 465518/2014-1) e pela FAPEMIG (PPM-00428-17 e RED-00081-16). Barreto SM é apoiado em parte pelo CNPq (303656/2021-2) e pela FAPEMIG (PPM-00274-17).

REFERÊNCIAS

- AFSHIN, A. *et al.* Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, v. 393, n. 10184, p. 1958–1972, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
- AIHEMAITIJANG, S. *et al.* The association between purine-rich food intake and hyperuricemia: A cross-sectional study in Chinese adult residents. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 1–11, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123835>
- ALBERT, D. *et al.* Vascular consequences of hyperuricemia and hypouricemia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 45, n. 3, p. 453–464, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.04.005>
- ALKERWI, A. *et al.* Cross-comparison of diet quality indices for predicting chronic disease risk: findings from the observation of cardiovascular risk factors in Luxembourg (ORISCAV-LUX) study. *British Journal of Nutrition*, v. 113, n. 2, p. 259–269, 2015. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003456>
- AL-NAJIM, W.; DOCHERTY, NG.; LE ROUX, C W. Food intake and eating behavior after bariatric surgery. *Physiological Reviews*, v. 98, n. 3, p. 1113–1141, 2018. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2017>
- ÁLVAREZ-LARIO, B.; MACARRÓN-VICENTE, J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*, v. 49, n. 11, p. 2010–2015, 2010. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq204>
- ANDRADE, G. C. *et al.* Consumption of ultra-processed food and its association with sociodemographic characteristics and diet quality in a representative sample of French adults. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 1–14, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13020682>
- APPEL L. J. *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *The New England Journal of Medicine*, v. 336, n. 16, p. 1117–1124, 1997. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361601>
- AQUINO, E M.L. *et al.* Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American Journal of Epidemiology*, v. 175, n. 4, p. 315–324, 2012. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>

ASTRUP, A. *et al.* Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 7, p. 844-857, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>

BAHADORAN, Z. *et al.* Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, p. 1-16, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02606-2>

BAI, G. *et al.* Adherence to a healthy lifestyle and a DASH-style diet and risk of hypertension in Chinese individuals. *Hypertension Research*, v. 40, n. 2, p. 196–202, 2017. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.119>

BAKER, P. *et al.* Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obesity Reviews*, v. 21, n. 12, p. 1–22, 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13126>

BALDO, M. P. *et al.* The association between salt intake and arterial stiffness is influenced by a sex-specific mediating effect through blood pressure in normotensive adults: The ELSA-Brasil study. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 21, n. 12, p. 1771–1779, 2019. <https://doi.org/10.1111/jch.13728>

BANERJEE, T. *et al.* Poor accordance to a DASH dietary pattern is associated with higher risk of ESRD among adults with moderate chronic kidney disease and hypertension. *Kidney International*, v. 95, n. 6, p. 1433–1442, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.12.027>

BARALDI, L. G. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: Evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*, v. 8, n. 3, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.12.027>

BARAZZONI, R. *et al.* Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders*, v. 23, n. 2, p. 149–157, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>

BARDIN, T. *et al.* Epidemiology of gout and hyperuricemia in New Caledonia. *Joint Bone Spine*, v. 89, n. 2, 1 mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105286>

BARDIN, T.; RICHETTE, P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 26, n. 2, p. 186–191, 2014.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000028>

BARDIN, T.; RICHETTE, P. I. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Medicine*, v. 15, n. 1, p. 123,. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>

BARRETO, S. M. *et al.* Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: Association with race and socioeconomic position. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 70, n. 4, p. 380–389, 2015.
<https://doi.org/10.1136/jech-2015-205834>

BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
<https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

BATTELLI, M. G. *et al.* The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, v. 1864, n. 8, p. 2557–2565, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.003>

BENSENOR, I. M *et al.* Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. suppl 2, p. 37–47, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003780>

BERBÉE, J. F.P. *et al.* Deuterium-reinforced polyunsaturated fatty acids protect against atherosclerosis by lowering lipid peroxidation and hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, v. 264, p. 100–107, 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.916>

BEYDOUN, M. A. *et al.* Dietary factors are associated with serum uric acid trajectory differentially by race among urban adults. *British Journal of Nutrition*, v. 120, n. 8, p. 935–945, 28 out. 2018. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114518002118>

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Diabetologia*, v. 55, n. 1, p. 194–203, 20 jan. 2012
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2333-z>

BOBULESCU, I. A.; MOE, O. W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 19, n. 6, p. 358-371, 2012
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.07.009>

BORGHI, C. *et al.* Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal*, v. 25, n. 5, p. 545–564, 2018. <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>

BORGHI, C. *et al.* Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiology Journal*, v. 28, n. 1, p. 1–14, 2021. <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001>

BORGHI, C. *et al.* Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *European Journal of Internal Medicine*, v. 80, n. June, p. 1–11, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>

BRAUER, G. W.; PRIOR, I. A.M. A prospective study of gout in New Zealand Maoris. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 37, n. 5, p. 466–472, 1978.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.37.5.466>

BRZEZIŃSKA, O. *et al.* Role of vitamin c in prophylaxis and treatment of gout—a literature review. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 701, 22 fev. 2021.
<https://doi.org/10.3390/nu13020701>

BURSILL D, TAYLOR WJ, TERKELTAUB R, KUWABARA M, MERRIMAN TR, GRAINGER R, *et al.* Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthritis Care Res.* 2019 Mar;71(3):427-434. <https://doi.org/10.1002/acr.23607>

CACAU, L. T. *et al.* Adherence to the planetary health diet index and obesity indicators in the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3691, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13113691>

CÂMARA, J. S. *et al.* Food bioactive compounds and emerging techniques for their extraction: Polyphenols as a case study. *Foods*, v. 10, n. 1, 2021.
<https://dx.doi.org/10.3390/foods10010037>

CANHADA, S. L. *et al.* Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutrition*, v. 23, n. 6, p. 1076–1086, 2020. <https://dx.doi.org/10.1017/S1368980019002854>

CEDIEL, G. *et al.* Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). *Public Health Nutrition*, v. 21, n. 1, p. 125–133, 2018.
<https://dx.doi.org/10.1017/S1368980017001161>

CEDIEL, G. *et al.* Ultra-processed foods drive to unhealthy diets: evidence from Chile. *Public Health Nutrition*, v. 24, n. 7, p. 1698–1707, 2021.
<https://dx.doi.org/10.1017/S1368980019004737>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (EUA). US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual*. Atlanta: Centers for disease control and prevention, 2004.

CHEN, P. E. *et al.* Effectiveness of cherries in reducing uric acid and gout: a systematic review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9896757>

CHEN-XU, M. *et al.* Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *Arthritis and Rheumatology*, v. 71, n. 6, p. 991–999, 2019.
<https://doi.org/10.1002/art.40807>

CHOI, H. K. *et al.* Population impact attributable to modifiable risk factors for hyperuricemia. *Arthritis and Rheumatology*, v. 72, n. 1, p. 157–165, 2020.
<https://doi.org/10.1002/art.41067>

CHOR, D. *et al.* Questionnaire development in ELSA-Brasil: challenges of a multidimensional instrument. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. suppl 2, p. 27–36, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003835>

CICERO, A. F.G. *et al.* Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Medicina (Lithuania)*, v. 57, n. 1, p. 1–18, 2021. <https://doi.org/10.3390/medicina57010058>

CNAAN, A.; LAIRD, N. M.; SLASOR, P. Mixed models: using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Tutorials in Biostatistics*, v. 16, n. 20, p. 2349–2380, 1997
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19971030\)16:20<2349::AID-SIM667>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19971030)16:20<2349::AID-SIM667>3.0.CO;2-E)

COZZOLINO, S. M. F. *Biodisponibilidade dos nutrientes*. 2ª edição. Barueri: Manole, 2007.

CUI, N. *et al.* Association of eating out frequency and other factors with serum uric acid levels and hyperuricemia in Chinese population. *European Journal of Nutrition*, v. 61, n. 1, p. 243-254, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02634-9>

DINIZ, MFHS. *et al.* Serum uric acid is a predictive biomarker of incident metabolic syndrome at the Brazilian longitudinal study of adult Health (ELSA – Brasil). *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 191, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110046>

DONG, X. *et al.* Epidemiology and prevalence of hyperuricemia among men and women in chinese rural population: the henan rural cohort study. *Modern Rheumatology*, v. 30, n. 5, p. 910–920, 2020. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1660048>

DREHMER, M. *et al.* Brazilian dietary patterns and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet-relationship with metabolic syndrome and newly diagnosed diabetes in the ELSA-Brasil study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0211-7>

EBRAHIMPOUR-KOUJAN, S. *et al.* Consumption of sugar-sweetened beverages and serum uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v. 34, n. 2, p. 305–313, 2021. <https://doi.org/10.1111/jhn.12796>

ECKEL, R. H. *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 63, n. 25, p. 2960–2984, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.003>

EL RIDI, R.; TALLIMA, H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review. *Journal of Advanced Research*, v. 8, n. 5, p. 487–493, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>

ELIZABETH, L. *et al.* Ultra-processed foods and health outcomes: a narrative Review. *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 1955, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12071955>

FEDELI, L. G. *et al.* Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. 2, p. 63–71, 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>

FILIPPOU, C. D. *et al.* Dietary approaches to stop hypertension (dash) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, v. 11, n. 5, p. 1150–1160, 2020. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>

FIOLET, T. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ (Online)*, v. 360, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmj.k322>

FISBERG, R. M. *et al.* *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos*. 1ª edição. São Paulo: Manole, 2005.

FITZGERALD, J. D. *et al.* 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care and Research*, v. 72, n. 6, p. 744–760, 2020. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>

FRANCISCO, S. C. *et al.* Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and hypertension risk: results of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *British Journal of Nutrition*, v. 123, p. 1068–1077, 2020. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000124>

FUNG, T. T. *et al.* Adherence to a DASH-Style Diet and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Arch Intern Med*, v. 168, n. 7, p. 713–20, 2008. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.713>

GALVAN, A. Q. *et al.* Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, v. 268, n. 1 31-1, 1995. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1>

GAO, Y. *et al.* Adherence to the dietary approaches to stop hypertension diet and hyperuricemia: a cross-sectional study. *Arthritis Care and Research*, v. 73, n. 4, p. 603–611, 2021. <https://doi.org/10.1002/ACR.24150>

GIBNEY, M.J.; FORDE, C. G. Nutrition research challenges for processed food and health. *Nature Food*, v. 3, n. 2, p. 104–109, 2022. <https://doi.org/10.1038/s43016-021-00457-9>

GLENN, A. J. *et al.* Longitudinal changes in adherence to the portfolio and DASH dietary patterns and cardiometabolic risk factors in the PREDIMED-Plus study. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 5, p. 2825–2836, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.016>

GOLBIDI, S. *et al.* Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Current Diabetes Reports*, v. 17, n. 12, p. 1-11, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0951-7>

HANNOU, S. A. *et al.* Fructose metabolism and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 128, n. 2, p. 545–555, 2018. <https://doi.org/10.1172/JCI96702>

HERNÁNDEZ-F, M.; FIGUEROA, J. L.; COLCHERO, M. A. Association between density of stores and purchases of ultra-processed food and sugar-sweetened beverages in Mexico. *Health and Place*, v. 68, p. 102528, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2021.102528>

HINK, H. U. *et al.* Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 22, n. 9, p. 1402–1408, 2002.

<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000027524.86752.02>

HU, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Current Opinion in Lipidology*, v. 13, p. 3–9, 2002.

HU, J. *et al.* Serum bisphenol a is an independent risk factor of hyperuricemia: a 6-year prospective study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 48, n. 4, p. 644–648, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.009>

JOHNSON, R. J. *et al.* Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 71, n. 6, p. 851–865, 2018. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009>

JURASCHEK, S. P; *et al.* A randomized pilot study of dash patterned groceries on serum urate in individuals with gout. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 1–12, 2021.

<https://doi.org/10.3390/nu13020538>

JURASCHEK, S. P. *et al.* Effects of a DASH diet intervention on serum uric acid in african americans with hypertension. *Arthritis Care and Research*, v. 70, n. 10, p. 1509–1516, 2018. <https://doi.org/10.1002/acr.23515>

JURASCHEK, S. P. *et al.* Effects of dietary patterns on serum urate: results from a randomized trial of the effects of diet on hypertension. *Arthritis and Rheumatology*, v. 73, n. 6, p. 1014–1020, 2021. <https://doi.org/10.1002/art.41614>

JURASCHEK, S. P. *et al.* Effects of the dietary approaches to stop hypertension (dash) diet and sodium intake on serum uric acid. *Arthritis and Rheumatology*, v. 68, n. 12, p. 3002–3009, 2016. <https://doi.org/10.1002/art.39813>

JUUL, F.; *et al.* Trends in food consumption by degree of processing and diet quality over 17 years: Results from the Framingham Offspring Study. *British Journal of Nutrition*, v. 126, n. 12, p. 1861-1871, 2021a. <https://doi.org/10.1017/S000711452100060X>

JUUL, F. *et al.* Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, n. 12, p. 1520–1531, 2021b. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.047>

KARANJA, N. M. *et al.* Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 99, n. 8, p. S19-S27, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(99\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(99)00412-5)

KOBYLECKI, C. J.; AFZAL, S.; NORDESTGAARD, B. G. Plasma urate, cancer incidence, and all-cause mortality: A Mendelian randomization study. *Clinical Chemistry*, v. 63, n. 6, p. 1151–1160, 2017. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.268185>

LANE, M. M. *et al.* Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obesity Reviews*, v. 22, n. 3, p. e13146, 2021. <https://doi.org/10.1111/obr.13146>

LEVEY, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, v. 150, n. 9, p. 604, 2009. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

LI, F. *et al.* Serum uric acid levels and metabolic indices in an obese population: A cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 14, p. 627–635, 2021. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286299>

LI, R.; YU, K.; LI, C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: A meta-analysis and systematic review. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 27, n. 6, p. 1344–1356, 2018. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201811_27\(6\).0022](https://doi.org/10.6133/apjcn.201811_27(6).0022)

LIN, Y. K. *et al.* Sex-specific association of hyperuricemia with cardiometabolic abnormalities in a military cohort: The CHIEF study. *Medicine (United States)*, v. 99, n. 12, 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019535>

LIU, J. *et al.* Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: A five-year prospective cohort study. *Journal of Diabetes Research*, v. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6905720>

LIU, L. *et al.* Serum uric acid and risk of prehypertension: a dose–response meta-analysis of 17 observational studies of approximately 79 thousand participants. *Acta Cardiologica*, v. 77, n. 2, p. 136–145, 2022. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1878422>

LIU, R. *et al.* Glycerol derived process contaminants in refined coconut oil induce cholesterol synthesis in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology*, v. 127, p. 135–142, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.03.005>

LIU, Y. *et al.* Sex-specific association of serum uric acid dynamics with the incidence of metabolic syndrome in a health check-up Chinese population: a prospective cohort study. *BMJ open*, v. 10, n. 7, p. e035289, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035289>

LOHMAN, TG; ROCHE, AF; MARTORELL, R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: Human kinetics books 1988.

LOUZADA, M. L. C. *et al.* The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutrition*, v. 21, n. 1, p. 94–102, 2018. <https://doi.org/10.1017/S1368980017001434>

LV, Q. *et al.* Association of hyperuricemia with immune disorders and intestinal barrier dysfunction. *Frontiers in Physiology*, v. 11, n. November, p. 1–13, 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.524236>

MACHADO, P. P. *et al.* Ultra-processed food consumption drives excessive free sugar intake among all age groups in Australia. *European Journal of Nutrition*, v. 59, n. 6, p. 2783–2792, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02125-y>

MAJOR, T. J. *et al.* Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: Meta-analysis of population based cohorts. *BMJ (Online)*, v. 363, 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3951>

MALLAT, S. G. *et al.* Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association. *Current Hypertension Reports* v. 18, n. 10, p. 1-6, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0684-z>

MARINO, M. *et al.* A systematic review of worldwide consumption of ultra-processed foods: findings and criticisms. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2778, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13082778>

MARTINEZ-PEREZ, C. *et al.* Use of different food classification systems to assess the association between ultra-processed food consumption and cardiometabolic health in an elderly population with metabolic syndrome (Predimed-plus cohort). *Nutrients*, v. 13, n. 7, p. 2471, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13072471>

MATOS, R. A.; ADAMS, M.; SABATÉ, J. Review: The Consumption of Ultra-Processed Foods and Non-communicable Diseases in Latin America. *Frontiers in Nutrition*. v. 8, p. 110, 2021. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.622714>

MEHMOOD, A. *et al.* Management of hyperuricemia through dietary polyphenols as a natural medicament: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 59, n. 9, p. 1433–1455, 2019. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.141293>

MENDONÇA, R. D. *et al.* Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 104, n. 5, p. 1433–1440, 2016. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.135004>

MICLOTTE, L.; VAN DE WIELE, T. Food processing, gut microbiota and the globesity problem. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 60, n. 11, p. 1769–1782, 2020. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1596878>

MILL, J.G. *et al.* Correlation between sodium and potassium excretion in 24- and 12-h urine samples. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, n. 9, p. 799–805, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500114>

MILL, J. G. *et al.* Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. suppl 2, p. 54–62, jun. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003780>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. *Guia alimentar para a população brasileira*. 2º edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

MIRANDA, R. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and non-communicable disease-related nutrient profile in Portuguese adults and elderly (2015–2016): the UPPER project. *British Journal of Nutrition*, v. 125, n. 10, p. 1177–1187, 2021. <https://doi.org/10.1017/S000711452000344X>

MOLENBERGHS, G; VERBEKE, G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Statistical Modeling*, v. 1, n. 4, p. 235–269, 2001. <https://doi.org/10.1177/1471082X0100100402>

MOLINA, M. C. B. *et al.* Diet assessment in the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): Development of a food frequency questionnaire. *Revista de Nutrição*, v. 26, n. 2, p. 167–176, 2013a. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000200005>

MOLINA, M. C. B. *et al.* Reproducibility and relative validity of the food frequency questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, n. 2, p. 379–389, 2013b. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000200024>

MONTEIRO, C. A. *et al.* A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 11, p. 2039–2049, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010001100005>

MONTEIRO, C. A. *et al.* Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Reviews*, v. 14, n. S2, p. 21–28, 2013. <https://doi.org/10.1111/obr.1210721>

MONTEIRO, C. A. *et al.* NOVA: the star shines bright. *World Nutrition*, v. 7, n. 3, p. 28–40, 2016.

MONTEIRO, C. A; *et al.* Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. *Public Health Nutrition*, v. 21, n. 1, p. 18–26, 2018a. <https://doi.org/10.1017/S1368980017001379>

MONTEIRO, C. A. *et al.* The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutrition*, v. 21, n. 1, p. 5–17, 2018a. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000234>

MONTEIRO, C. A. *et al.* Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutrition*, v. 22, n. 5, p. 936–941, 2019. <https://doi.org/10.1017/S1368980018003762>

MOSZAK, M.; SZULIŃSKA, M.; BOGDAŃSKI, P. You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients*, v. 12, n. 4, p. 1096, 15 abr. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12041096>

MOUBARAC, J. C. *et al.* Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*, v. 108, p. 512–520, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.006>

NARDOCCI, M. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and obesity in Canada. *Canadian Journal of Public Health*, v. 110, n. 1, p. 4–14, 2019. <https://doi.org/10.17269/s41997-018-0130-x>

NARDOCCI, M.; POLSKY, J. Y.; MOUBARAC, J. C. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults. *Canadian Journal of Public Health*, v. 112, n. 3, p. 421–429, 2021. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00429-9>

NDREPEPA, G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, v. 484, p. 150–163, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046>

NIE, Q. *et al.* Impact of Serum Uric Acid Concentration on the Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study Conducted in Northern China. *Arg Bras Cardiol*, v. 117, n. 4, p. 666–675, 2021. <https://doi.org/10.36660/abc.20200378>

PARK, J. H.; JO, Y. I. I.; LEE, J. H. Renal effects of uric acid: Hyperuricemia and hypouricemia. *Korean Journal of Internal Medicine*, v. 35, n. 6, p. 1291–1304, 2020. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.410>

PEREIRA, T. S. S. *et al.* Sodium and potassium intake estimated using two methods in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*, v. 133, n. 6, p. 510–516, 2015. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01233108>

PEREIRA, T. S. S. *et al.* Use of the Method of Triads in the Validation of Sodium and Potassium Intake in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *PLoS One*, v. 11, n. 12, p. e0169085, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169085>

PHILLIPS, C. M.; HARRINGTON, J. M.; PERRY, I. J. Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: A cross-sectional analysis in adults. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 4, p. 1620–1628, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.028>

PINEDA, C. *et al.* Hypouricemia: what the practicing rheumatologist should know about this condition. *Clinical Rheumatology*, v. 39, n. 1, p. 135–147, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04788-8>

PIROUZEH, R. *et al.* Effect of DASH diet on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. v. 14, n. 6, p. 2131-2138, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.031>

PRIOR, I. A.M.; ROSE, B. S.; DAVIDSON, F. Metabolic Maladies in New Zealand Maoris. *British Medical Journal*, v. 1, n. 5390, p. 1065–1069, 1964. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5390.1065>

RAHIMI-SAKAK, F. *et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1215-z>

RAI, S. K. *et al.* The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: Prospective cohort study. *BMJ*, v. 357, 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1794>

RAMESH, G. *et al.* Associations between adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and six glucose homeostasis traits in the Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.03.014>

REBHOLZ, C. M. *et al.* DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet and Risk of Subsequent Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 68, n. 6, p. 853–861, 2016. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.019>

RÉDA, A. *et al.* Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: A systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 3770, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123770>

RICO-CAMPÀ, A. *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *The BMJ*, v. 365, 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1949>

SACKS, F. M. *et al.* Rationale and Design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial (DASH) A Multicenter Controlled-Feeding Study of Dietary Patterns to Lower Blood Pressure. *Ann Epidemiol*, v. 5, n. 2, p. 108-118, 1995. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)00055-X](https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)00055-X)

SAITO, Y. *et al.* Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *Journal of Cardiology*, v. 78, n. 1, p. 51–57, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2020.12.013>

SALEHI-ABARGOUEI, A. *et al.* Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-Incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*, v. 29, n. 4, p. 611–618, abr. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.12.018>

SALTER, A. M. The effects of meat consumption on global health. *Scientific and Technical Review*, v. 37, n. 1, 2018. <http://dx.doi.org/10.20506/rst.37.1.2739>

SANEEI, P. *et al.* Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: A systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. v. 24, n. 12, p. 1253-1261, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.06.008>

SCHMIDT, M. I. *et al.* Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology*, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu027>

SCHMIDT, M. I. *et al.* Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. 2, p. 105–112, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003889>

SEO, Y. K. *et al.* Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care and Research*, v. 61, n. 7, p. 885–892, 2009.
<https://doi.org/10.1002/art.24612>

SICHIERI, R. Estudo de validação do questionário de frequência de consumo de alimentos. *Epidemiologia da obesidade*. 1ª edição Rio de Janeiro: EdUERJ, 1998.

SIERVO, M. *et al.* Effects of the dietary approach to stop hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. v. 113, n. 1, p. 1-15, 2015. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003341>

SILVA, M. T. *et al.* Intake of selected foods and beverages and serum uric acid levels in adults: ELSA-Brasil (2008–2010). *Public Health Nutrition*, v. 23, n. 3, p. 506–514, 2020. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002490>

SIMÕES, B. S. *Alimentos ultraprocessados: a classificação nova, descrição e associação com indicadores de posição socioeconômica no estudo longitudinal de saúde do adulto*. Orientadora: Luana Giatti Gonçalves .2018. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018. Versões impressa e eletrônica.

SIMÕES, B. S. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 3, p. 1–13, 2018.
<https://doi.org/10.1590/0102-311X00019717>

SIQUEIRA, J. *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*, v. 10, n. 8, p. 981, 2018.
<https://doi.org/10.3390/nu10080981>

SIQUEIRA, J. H. *et al.* Sugar-sweetened soft drinks consumption and risk of hyperuricemia: Results of the ELSA-Brasil study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 31, n. 7, p. 2004–2013, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.008>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: SBD, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA MEDICINA LABORATORIAL. *Recomendações da SBPC/ML para coleta de sangue venoso*. São Paulo: SBPC/ML, 2005.

SOLTANI, S. *et al.* Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*, v. 19, n. 1, p. 1–13, 22 abr. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00554-8>

SROUR, B. *et al.* Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Santé). *The BMJ*, v. 365, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1451>

STEELE, E. M. *et al.* Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Preventive Medicine*, v. 125, p. 40–48, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.004>

STEWART, D. J.; LANGLOIS, V.; NOONE, D. Hyperuricemia and hypertension: Links and risks. *Integrated Blood Pressure Control*, v. 12, p. 43–62, 2019. <http://doi.org/10.2147/IBPC.S184685>

SUN, Y. *et al.* Association of dietary fiber intake with hyperuricemia in U.S. adults. *Food and Function*, v. 10, n. 8, p. 4932–4940, 2019. <http://doi.org/10.1039/c8fo01917g>

SUNG, H. *et al.* Consumption of ultra-processed foods increases the likelihood of having obesity in Korean women. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 1–15, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13020698>

TANG, O. *et al.* DASH diet and change in serum uric acid over time. *Clinical Rheumatology*, v. 36, n. 6, p. 1413–1417, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3613-x>

TER MAATEN, J. C. *et al.* Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clinical Science*, v. 92, n. 1, p. 51–58, 1997. <https://doi.org/10.1042/cs0920051>

THORNING, T. K. *et al.* Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: Current evidence and knowledge gaps. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 105, n. 5, p. 1033–1045, 2017. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151548>

TSENG, W. C. *et al.* U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: The role of malnourishment. *Journal of the American Heart Association*, v. 7, n. 4, p. e007523, 2018.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007523>

VASEI, M. H. *et al.* Effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet, high in animal or plant protein on cardiometabolic risk factors in obese metabolic syndrome patients: A randomized clinical trial. *Primary Care Diabetes*, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.09.001>

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

<https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.6.1072>

VILLEGAS, R. *et al.* Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 22, n. 5, p. 409–416, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012>

WANG, J. *et al.* Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*, v. 9, n. 12, p. 1–18, 2014.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>

WANG, L. *et al.* Trends in consumption of ultraprocessed foods among US youths aged 2-19 years, 1999-2018. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 326, n. 6, p. 519–530, 2021.

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.10238>

WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE ON PHYSICAL STATUS. *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee*. Geneva: World Health Organization, 1995.

XIONG, J. *et al.* Hyperuricemia is associated with the risk of atrial fibrillation independent of sex: a dose-response meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 2022.

<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.865036>

YANG, Y. *et al.* U-Shaped relationship between functional outcome and serum uric acid in ischemic stroke. *Cellular Physiology and Biochemistry*, v. 47, n. 6, p. 2369–2379, 2018.

<https://doi.org/10.1159/000491609>

YIP, K.; COHEN, R. E., PILLINGER; Michael H. Asymptomatic hyperuricemia: Is It really asymptomatic? *Current Opinion in Rheumatology*, v. 32, n. 1, p. 71–79, 2020. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Your guide to lowering your blood pressure with DASH*. Bethesda: National Institutes of Health, 2006.

ZHANG, S. *et al.* Dose–response relationship between distinct serum uric acid trajectories and metabolic syndrome risk: A 5-year prospective cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 31, n. 4, p. 1189–1199, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.007>

ZHANG, T. *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and hyperuricemia: TCLSIH prospective cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 31, n. 7, p. 1993–2003, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.001>

ZHANG, Y.; GIOVANNUCCI, E.L. Ultra-processed foods and health: a comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, p. 1–13, 2022. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2084359>

ZHANG, Y. *et al.* Association of hypertension and hypertriglyceridemia on incident hyperuricemia: an 8-year prospective cohort study. *Journal of Translational Medicine*, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02590-8>

ZHU, C. *et al.* An update of genetics, co-morbidities and management of hyperuricemia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 48, n. 10, p. 1305–1316, 2021. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13539>

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1

Ultra-processed foods: cross-sectional and longitudinal association with hyperuricemia in ELSA-Brasil

FAJARDO, V. C.; BARRETO, S. M.; COELHO, C. C.; DINIZ, M. F. H. S.; MOLINA, M. C. B.; RIBEIRO, A. L. P. R.; et al. Ultra-processed foods: Cross-sectional and longitudinal association with uric acid and hyperuricemia in ELSA-Brasil. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 33, n. 1, p. 75-83, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.09.020>

Abstract

Background and Aims: Food intake influences uric acid (UA) levels and hyperuricemia (HU), but evidence on the role of ultra-processed foods (UPFs) are scarce. The association between UPFs consumption with (1) HU prevalence and UA levels; (2) HU incidence; and (3) UA level change over a 4-year period was investigated. **Methods and Results:** Cross-sectional and longitudinal analyses using baseline (2008-2010, aged 35-74 years) and second visit (2012-2014) data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Participants with glomerular filtration rate $<60\text{mL/min/1.73m}^2$, bariatric surgery, implausible caloric intake, and using urate-lowering therapy (ULT) at baseline were excluded (all analyses). Participants with HU at baseline were excluded from longitudinal analyses. UPFs consumption was assessed using a food frequency questionnaire and categorized by the NOVA classification system (100g/day). HU was defined as $\text{UA} \geq 6.8\text{mg/dL}$. Linear, logistic, and mixed effect linear regressions investigated the associations between UPFs consumption and UA/HU, adjusted for covariates. The final samples included 13,923 (cross-sectional) and 10,517 (longitudinal) individuals. The prevalence of HU was 18.7%, and the cumulative incidence was 4.9%. Greater UPFs consumption was associated with a greater prevalence of HU (OR:1.025 95%CI: 1.006;1.044) and higher UA levels (β :0.024 95%CI: 0.016;0.032). Every additional consumption of 100g/day of UPFs raised the 4-year incidence of HU by 5.6% (95%CI: 1.021;1.092). However, UPFs were not associated with the pace of UA level changes during the study period. **Conclusion:** The present study shows that greater UPFs consumption is associated with another deleterious health consequence: higher UA levels and the risk of having HU.

Keywords: Ultra-processed foods; Hyperuricemia; Uric acid; Cohort study; ELSA-Brasil

Introduction

Uric acid (UA) is the end-product of purine metabolism in humans. Serum UA levels are determined by the balance between UA production and excretion. Although inefficient renal excretion of UA is the main cause of higher UA levels, dietary factors also play a role [1,2]. Hyperuricemia (HU) is a necessary, but not sufficient, causal component for the development of gout and has also been associated with cardiovascular disease, chronic kidney disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM), and hypertension [3]. However, there is no universally accepted cut-off for classifying HU. Values equal to or higher than 6.8mg/dL are used based on the UA saturation level at physiological pH 7.4 and a temperature of 37°C, for both males and females [2–4].

Cross-sectional studies indicate that greater consumption of red meat [5,6], poultry and seafood [6], alcohol [5,7], refined grains [6], and added sugars and sweetened beverages [8,9] are associated with higher levels of UA and HU. Inverse associations between HU and the consumption of dairy products [5] and fruits and vegetables [7] have also been demonstrated. A previous study using data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) identified a direct association of UA and HU levels with the consumption of animal proteins (meat and organ meat) and alcoholic beverages [8], as well as an inverse association with dairy consumption [8]. In this same cohort, greater consumption of sweetened soft drinks and fructose was associated with increased serum UA levels, in addition to a greater prevalence and cumulative incidence of HU [10,11].

Multiple classification systems have been proposed to evaluate the degree of food processing, resulting in different definitions of “highly processed food” [12,13]. The NOVA system is the most widely used in nutritional epi studies and classifies food according to the extent and purpose of their industrial processing [13–15]. According to the NOVA system, ultra-processed foods (UPFs) are industrial formulations with ingredients containing few or no whole foods [16,17], characterized by their low nutritional quality; their high content of saturated fat, trans fat, sugar, and energy density; and their low amounts of dietary fiber, micronutrients, and bioactive

compounds [13,15,16,18]. UPFs consumption has increased in most countries, including Brazil and most Latin American countries [16,19–22], and has been associated with many adverse health effects [13], including increased waist circumference [23], a greater frequency of dyslipidemia [24], type 2 DM [25], excess weight and obesity [26], hypertension [27], cardiovascular disease (CVD) [7], and higher all-cause mortality [28]. However, to the best of our knowledge, only one recent Chinese cohort study showed an association between greater UPFs consumption (g/day) and an increased incidence of HU after a median follow-up of 4.2 years [29].

This study aims to assess whether the consumption of UPFs is associated with: (1) the prevalence of HU and higher UA levels, (2) the cumulative incidence of HU, and (3) the pace of change in UA levels over a 4-year follow-up. We hypothesize that a greater consumption of UPFs is associated with both a greater prevalence of HU and higher UA levels at baseline, and that it predicts a cumulative incidence of HU and accelerates the increase in UA levels over time.

Methods

Design and study population

A cross-sectional and longitudinal study was performed using data from the baseline (2008-2010) and second face-to-face visits (2012-2014) of the ELSA-Brasil, which is a multicenter cohort of 15,105 active or retired civil servants, aged 35 to 74 years at baseline, from teaching and research institutions located in six Brazilian capitals. Details on the study design can be found in a previous publication [30]. The cross-sectional analysis included all subjects who had complete food frequency questionnaire (FFQ) and UA measurements at baseline (n=15,064). The exclusion criteria were, consecutively: glomerular filtration rate (GFR) $<60\text{mL/min/1.73m}^2$ (n=714), self-reported bariatric surgery (n=105), implausible total energy intake (EI) (<500 and $>6,000$ kcal) (n=200), and the use of urate-lowering therapy (ULT) (xanthine oxidase inhibitors [allopurinol, n=114] and uricosuric drugs [benzobromarone, n=8]) at baseline, since, in addition to altering UA levels, individuals using ULT could change their dietary patterns due to knowledge of HU. The final cross-sectional sample resulted in 13,923 participants (Figure 1).

Of the 13,923 participants included in the cross-sectional analyses, the following additional exclusions were applied for the longitudinal analyses: non-attendance to the 2nd visit (n= 813) or death (n=130); missing a UA measurement on the 2nd visit (n=80); having HU at baseline (n=2,383); and the use of ULT on the 2nd visit (n=1), resulting in a final longitudinal sample of 10,517 individuals (Fig. 1).

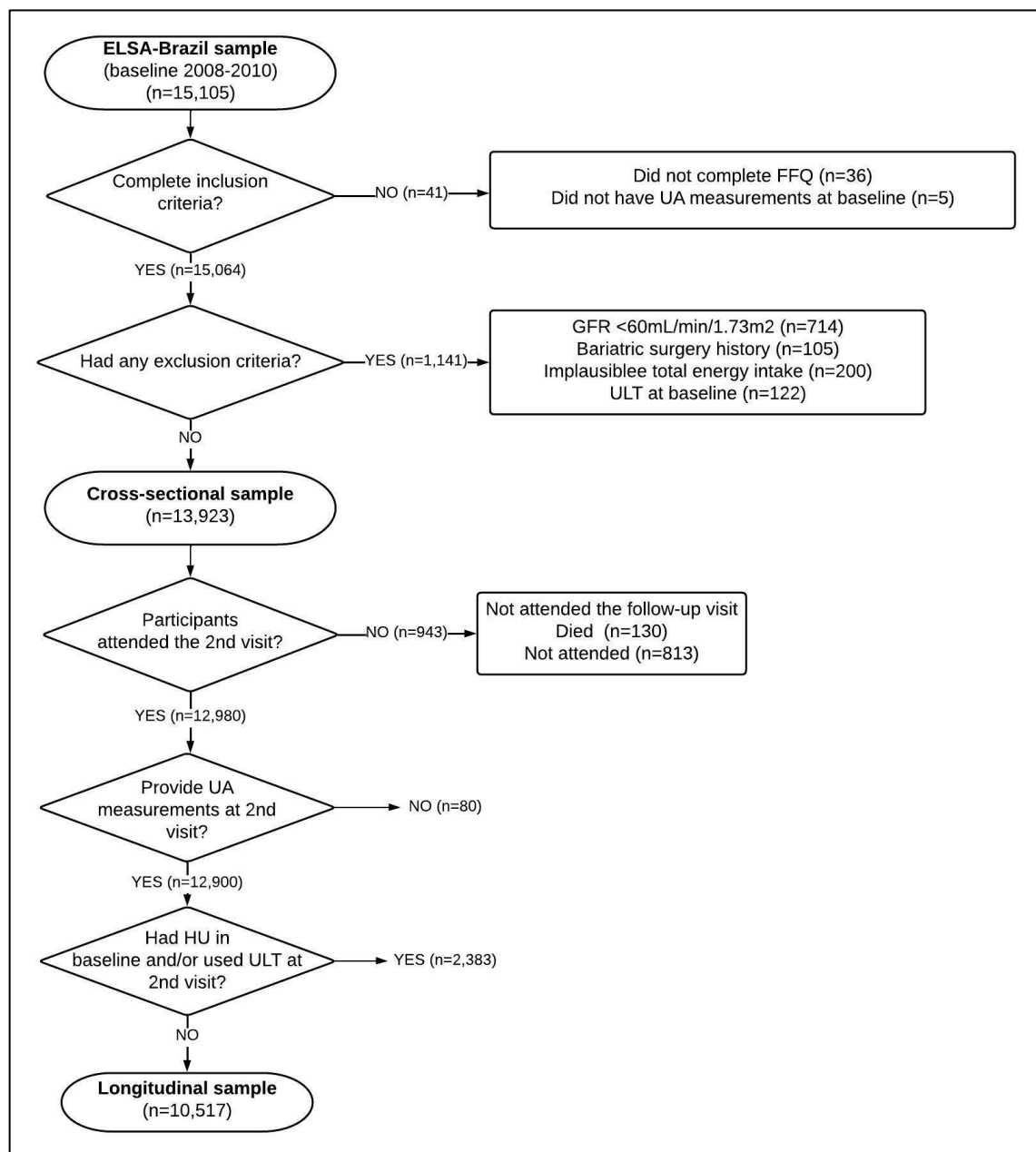


Figure 1: Flowchart of study participants, ELSA-Brasil (2008-2010 and 2012-2014).

UA=uric acid, FFQ=food frequency questionnaire; GFR=glomerular filtration rate; UPFs=ultra-processed foods; HU=hyperuricemia; ULT=urate-lowering therapy.

The ELSA-Brasil was approved by the Research Ethics Committees of each institution (Universidade Federal de Minas Gerais: ETIC 186/06; Hospital Universitário/Universidade de São Paulo: 669/06; Universidade Federal de Rio Grande do Sul: 194/061; Universidade Federal de Espírito Santo: 041/06; Universidade Federal de Bahia: 027/06; Fundação Oswaldo Cruz: 343/06). All participants signed an informed consent form before data collection.

Data collection and measurements

Data were collected through face-to-face interviews, examinations, and measurements using standardized questionnaires and well-established protocols, and were conducted by trained and certified research assistants. The use of medication was evaluated by asking participants about medications they were continuously taking over the past 15 days and checking their prescriptions and medication package boxes on the day of the interview. Blood samples were collected after 12 hours of fasting, stored at -80°C , and analyzed at a single center [31–34].

Uric acid level and hyperuricemia (Outcomes)

UA level (mg/dL) was measured by the colorimetric enzymatic method (ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois) [30].

The following outcomes were used:

1. HU (yes/no), defined as UA levels $\geq 6.8\text{mg/dL}$ for both sexes [35], at baseline (prevalence) and on the 2nd visit (cumulative incidence);
2. UA levels (mg/dL), at baseline and on the 2nd visit.

Ultra-processed food consumption

Food consumption was assessed as the usual consumption using a semi-quantitative FFQ containing 114 items relative to the previous consumption over the past twelve months. The FFQ was developed and validated in the target population, and showed

satisfactory reliability and reasonable relative validity for all nutrients [36,37]. For each item, the frequency of consumption (with eight response options: more than 3 times/day, 2-3 times/day, once a day, 5-6 times/week, 2-4 times/week, once/week, 1–3 times/month, and never/ rarely) and the number of servings consumed (using standardized serving sizes) were evaluated. Food consumption in grams per day (g/day) was estimated based on the following formula:

$$\text{Food consumption (g)} = \text{serving per occasion} \times \text{weight of serving size} \times \text{daily frequency}$$

UPFs consumption was obtained according to the classification proposed by the NOVA system [17]. According to their food group, foods classified as UPFs were presented in Supplementary Table 1. UPFs consumption was presented in g/day and included in the models as multiples of 100g/day.

Covariates

The following covariates were considered for sample description and/or adjustments:

Sociodemographic characteristics: age (years), sex, per capita household income (R\$ - Brazilian currency), and level of education (incomplete elementary school, complete elementary school, complete high school, university degree).

Food consumption characteristics: the consumption (g/day) of meat and dairy products (unprocessed, minimally processed, or processed foods), and beer or wine (processed foods) was evaluated using the FFQ. EI, measured in kilocalories (kcal), was also evaluated by the FFQ and estimated by the formula:

$$EI \text{ (kcal)} = \text{weight of food consumed (g/day)} \times \text{energy value of the food (kcal)}$$

Food EI was based on the Nutrition Data System for Research software (<http://www.ncc.umn.edu/products/>) of the University of Minnesota and the Brazilian Food Composition Table of Universidade Estadual de Campinas [38].

Clinical characteristics: blood pressure was measured in triplicate using an oscillometric sphygmomanometer (Omron 765CP; Omron, Kyoto, Japan). The average of the second and third measurements was used to define hypertension. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg [39] and/or antihypertensive medication.

Fasting blood glucose and the standardized 75 g oral glucose tolerance test were measured by the hexokinase method (enzymatic; ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois), while glycated hemoglobin was measured by high-performance liquid chromatography (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California). DM was defined by the presence of fasting blood glucose levels ≥ 126 mg/dL, 2h post-oral glucose load ≥ 200 mg/dL, glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ [40], the use of oral antidiabetic medications or insulin, and/or a self-reported medical diagnosis of DM.

CVD was defined by a self-report of coronary revascularization or a medical diagnosis of at least one of the following events: myocardial infarction, stroke, and heart failure.

GFR (mL/min/1.73m²) was estimated based on serum creatinine measured by the Jaffe method (ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois) and adjusted for sex and age using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation [41], without correction for race [42].

ULT use, dietary changes in the last six months, and history of bariatric surgery were obtained by interview.

Statistical analysis

Descriptive analyses were presented as absolute (n) and relative (%) frequencies for categorical variables and mean (standard deviation – SD) or median (interquartile range – IR) for continuous variables.

Logistic regression evaluated the association of UPFs consumption (100g/day) with the prevalence and cumulative incidence of HU. The results were presented as odds

ratio (OR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI). Linear regression evaluated the association between UPFs consumption (100g/day) and UA levels (mg/dL) at baseline. The results were presented with the regression coefficient (β) and the 95% CI. The mixed-effect linear models, estimated via restricted maximum likelihood, evaluated whether UPFs consumption (100g/day) predicts longitudinal changes in UA levels (mg/dL). Age was used to index time and was thus considered as a random and fixed effect. The fully adjusted model included an interaction term between UPFs consumption*age (time).

After the bivariate analysis (crude model), the models were adjusted by variables chosen based on prior knowledge of the literature, which are associated simultaneously with UA/HU and UPFs, according to the Directed Acyclic Graph (DAG) (Figure 2) [7,8,11,20,23,27,29,43–47].

The adjustments sequence for all analyses were as follows: age (years), sex, and per capita income (R\$-Brazilian currency) (Model 1); consumption of beer or wine (g/day) (Model 2); Hypertension, DM, CVD, GFR (mL/min/1.73m²) (Model 3); and EI (kcal) (Model 4). As the relationship between age and UA was not linear, a quadratic term for age was added to the models.

Sensitivity analyses were performed, excluding individuals who reported having changed their eating habits in the last six months. Further adjustments were performed for the consumption of unprocessed, minimally processed, or processed meats (g/day) and dairy products (g/day) [5,6,8].

All analyses were performed using the Stata statistical software, version 14.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA), with a 5% significance level.

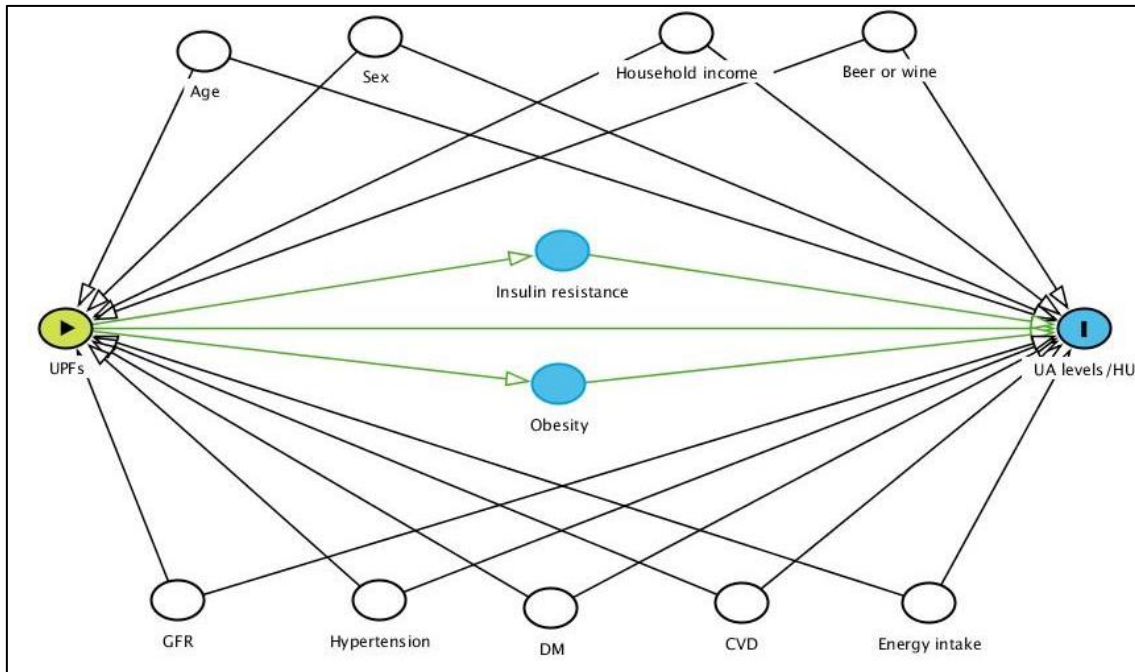


Figure 2: Directed Acyclic Graph on the relation between ultra-processed foods and uric acid, ELSA-Brasil (2008-2010 and 2012-2014).

UPFs=ultra-processed foods. UA=uric acid. HU=hyperuricemia. GFR=glomerular filtration rate. DM=diabetes mellitus. CVD= cardiovascular diseases. Age (years). Household income (R\$: *reais* Brazilian currency). Beer and wine (g/day). GFR (mL/min./1.73m²). Energy intake (kcal). Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

Results

At baseline, participants' mean (SD) age was 51.6 (8.8) years, and 55.2% were female. The median (IR) of UPFs consumption was 355.0 (334.8) g/day. The mean (SD) of UA was 5.5 (1.5) mg/dL, and the prevalence of HU was 18.7% (Table 1). Participants at risk of developing HU included in the longitudinal analysis (n=10,517) were followed up for a median (IR) time of 3.8 (0.5) years, ranging from 2.6 to 6 years. These individuals showed a mean (SD) age of 51.3 (8.8) years, and 64.5% were female. The cumulative incidence of HU was 4.9% and the mean (SD) of UA on the 2nd visit was 5.0 (1.0) mg/dL (Table 1). Characteristics of the individuals with prevalent and incident HU are presented in Supplementary Table 1.

The food groups that most contributed to the overall UPFs consumption were non-alcoholic beverages, followed by starchy foods and breakfast cereals, and sugary products (Supplementary Figures 1A and 2A). Individuals with prevalent and incident HU showed a greater consumption of non-alcoholic beverages, alcoholic beverages

Table 1: Study population characteristics at baseline: cross-sectional and longitudinal (population at risk of developing hyperuricemia) samples, ELSA-Brasil (2008-2010)

	Cross-sectional sample (n=13,923)	Longitudinal sample (at risk of HU) (n=10,517)
Age (years)*	51.6 (8.8)	51.3 (8.8)
Women (%)	55.2	64.5
Per capita household income (R\$)**	1,348.6 (1,556.2)	1,452.3 (1,556.1)
Educational level (%)		
Incomplete elementary school	5.5	4.5
Complete elementary school	6.5	5.8
High school	34.7	34.4
University degree	53.3	55.3
Beer or wine (g/day)**	25.5 (105.0)	21.0 (81.0)
Meat (g/day)**	210.3 (163.9)	203.55 (155.1)
Dairy products (g/day)**	220.2 (264.0)	240 (283.2)
Hypertension (%)	34.0	29.1
Diabetes Mellitus (%)	14.9	12.9
Cardiovascular diseases (%)	6.2	5.3
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²)*	87.0 (13.6)	88.1 (13.5)
UPFs (g/dia)	355.0 (334.8)	352.9 (325)
Energy intake (Kcal)*	2,619.3 (934.8)	2,565.7 (911.5)
Uric acid (mg/dL)*	5.5 (1.5)	5.0 (1.0)
Hyperuricemia (%)	18.7 ^a	4.9 ^b

ELSA-Brazil = Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. R\$=reais- Brazilian currency. UPFs= ultra-processed foods. HU=Hyperuricemia.

Cross-sectional sample: sample of baseline analyzes of the association between UPFs with HU prevalence and UA levels. Longitudinal sample (population at risk of developing HU): sample from the analysis of the incidence of HU.

Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

Meat and dairy products are unprocessed, minimally processed or processed foods by NOVA system [17].

Data are presented in relative frequency (%). * mean (SD). **median (IR)

^aPrevalence of hyperuricemia; ^bIncidence of hyperuricemia

(liquor/spirits), meat and eggs, and a lower consumption of dairy products (Supplementary Figures 1B and 1C, and Supplementary Figures 2B and 2C).

Cross-sectional analysis

UPFs consumption was statistically associated with the prevalence of HU and higher UA levels at baseline, even after adjusting for potential confounders (Table 2). For each additional consumption of 100g/day of UPFs at baseline, there was a 3.7% increase (OR: 1.037; 95% CI: 1.023; 1.052) in the chances of HU in the crude model.

Table 2: Cross-sectional association of UPFs consumption (100g/day) with the prevalence of HU and UA levels (mg/dL) – ELSA-Brasil, baseline (2008-2010), n=13,923.

	Prevalence of HU		UA levels (mg/dL)	
	OR	95% CI	β	95% CI
Model 0	1.037*	1.023; 1.052	0.034*	0.026; 0.043
Model 1	1.020[†]	1.004; 1.036	0.021*	0.013; 0.028
Model 2	1.022[§]	1.007; 1.038	0.022*	0.014; 0.029
Model 3	1.018[†]	1.002; 1.035	0.019*	0.012; 0.026
Model 4	1.025[†]	1.006; 1.044	0.024*	0.016; 0.032

ELSA-Brasil= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. UPFs= ultra-processed foods. HU= hyperuricemia (uric acid ≥ 6.8 mg/dL). UA= uric acid. OR= Odds ratio. β = linear regression coefficient. 95% CI: 95% confidence interval.

Model 0: UA levels (mg/dL) or prevalence of HU (yes/no) and UFP consumption (100g/day). Model 1: model 0 + age (years), sex and per capita household income (R\$- Brazilian currency). Model 2: model 1 + beer or wine (g/day). Model 3: model 2 + hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, GFR (mL/min/1.73m²). Model 4: model 3 + energy intake (kcal).

Beer and wine are processed foods by NOVA system [17]. In Multiple Linear Regression models, the quadratic age term was added. Missing values < 5%. *P* value * <0.001 ; $^{\S}<0.01$ and $^{\dagger}<0.05$

After adjustments, the magnitude of the OR remained similar (OR: 1.025; 95% CI: 1.006;1.044) (Table 2). In the linear regression analyses, each additional consumption of 100g/day of UPFs increased UA, on average, by 0.034 mg/dL (95% CI: 0.026; 0.043), with a slight reduction in this parameter after all the adjustments (β : 0.024 mg/dL; 95% CI: 0.016;0.032) (Table 2).

Sensitivity analysis did not change the estimations significantly (Supplementary Table 2).

Longitudinal analysis

UPFs consumption was associated with the cumulative incidence of HU, even after adjusting for confounders (Table 3). For each additional consumption of 100g/day of UPFs at baseline, the chance of cumulative incidence of HU increased by 6.5% (OR: 1.065; 95% CI: 1.036; 1.095). After adjustments, the 5.6% increase in HU risk remained statistically significant (OR: 1.056; 95% CI: 1.021; 1.092) (Table 3). The parameters estimated in the sensitivity analysis remained mostly unchanged (Supplementary Table 3).

Table 3: Association between UPFs consumption (100g/day) at baseline and the incidence of HU after 3.8 years of follow-up in the ELSA-Brasil cohort (2008-2010 to 2012-2014), n=10,517

	Incidence of HU	
	OR	95% CI
Model 0	1.065*	1.036; 1.095
Model 1	1.050*	1.021; 1.079
Model 2	1.051*	1.022; 1.080
Model 3	1.046§	1.016; 1.077
Model 4	1.056§	1.021; 1.092

ELSA-Brasil= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. UPFs= ultra-processed foods. HU=hyperuricemia (uric acid levels ≥ 6.8 mg/dL). OR= Odds ratio. 95%CI= 95% confidence interval.

Model 0: incidence of HU (yes/no) and UFP consumption (100g/day). Model 1: model 0 + age (years), sex and per capita household income (R\$- Brazilian currency). Model 2: model 1 + beer or wine (g/day). Model 3: model 2 + hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, glomerular filtration rate (mL/min/1,73m²). Model 4: model 3 + energy intake (kcal). Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

Missing values < 5%. P value *<0.001; §<0.01 and †<0.05.

There was no indication that the level of consumption of UPFs at baseline affected changes in UA levels between visits, as the interaction term UPFs *age was not statistically significant (Supplementary Table 4).

Discussion

In the present study, a greater consumption of UPFs was associated with higher UA levels and prevalence of HU. Moreover, confirming our hypotheses and in consonance with the cross-sectional results, we demonstrated that every 100g/day increase in the consumption of UPFs increased the risk of HU by 5.6% in about 4 years of follow-up, and after considering adjustments for a great number of confounding factors. However, contrary to the study's initial hypothesis, greater UPFs consumption did not change the pace of changes in UA levels during the study period.

Associations between increased UPFs consumption and the development of chronic diseases have been previously demonstrated [7,13,23–27]. Our results on the increased cumulative incidence of HU associated with greater UPFs consumption is consistent with a recent study conducted in a Chinese population that also used the NOVA system to classify UPFs [29]. However, differently from ours, they used sex-specific UA levels to define HU (UA $\geq$ 7.0mg/dL in men and $\geq$ 6.0mg/dL in women) [29].

The mechanisms that may explain the association of UPFs with UA levels and the incidence of HU are not fully understood. However, insulin resistance is a potential mechanism [48]. Insulin decreases urate excretion in the renal tubules by increasing the expression of the urate-1 transporter, which promotes UA reabsorption, thereby decreasing the expression of the ATP-binding cassette subfamily G member 2 transporter, responsible for UA excretion [1]. In addition, UPFs are potentially associated with insulin resistance and/or hyperinsulinemia due to: (a) high carbohydrate and sugar concentrations (increases glycemia) [49], (b) a high energy density (high caloric consumption increases free fatty acids in the bloodstream) [49], and (c) excess fructose (associated with hyperinsulinemia) [50]. It is important to note that both insulin resistance [46,49,50] and obesity [45,46] were considered possible mediators of the causal pathway between UPFs and higher UA levels/HU in this analysis. Therefore, their inclusion as adjustment variables is not appropriate.

Other hypothesized mechanisms, not experimentally tested, suggest that other UPFs components are related to increased UA levels [51-54]. Advanced glycation end-

products (AGE's), generated by thermal processing during industrialized food production, tend to increase inflammatory responses associated with insulin resistance [53]. Increases in consumption of simple carbohydrates, saturated fat, alcohol, salt, food emulsifiers, and AGE's - all present in UPFs - negatively affect the microbiota [53,54]. The change in the microbiota has been related to insulin resistance [54] and increased levels of UA in animals [52]. Moreover, serum levels of bisphenol A, a packaging material of industrialized products, were associated with the annual change in UA levels [51] and risk for incidence of HU at six years [51].

Among food groups and components of the UPFs, non-alcoholic industrialized beverages appear as the first food group that most contributed to UPFs consumption in this work (33.9% to 40.5%) (Supplementary Figures 1 and 2). One French study showed that beverages (16%) appear as the second food group that most contributed to UPFs consumption (%g/day) [7]. Fructose is the leading type of sugar in UPFs and beverages [50], and high fructose consumption is directly associated with increased UA levels [11]. Fructose promotes increased UA synthesis by xanthine oxidase [50,55] and decreased UA excretion by competing for transporters in the renal tubules [55]. Indirectly, high fructose consumption induces hyperinsulinemia (by still uncertain mechanisms), hypertriglyceridemia, and ectopic fat accumulation, contributing to insulin resistance [50].

Alcohol consumption is a notorious risk factor for increased UA levels and HU [2,35]. However, in our study, alcoholic beverages (distilled spirits, such as whiskey, vodka, and *cachaça* - a Brazilian fermented sugar cane alcohol beverage) contributed less than 2% of total UPFs consumption (g/day) (Supplementary Figures 1 and 2).

Our results were adjusted for specific food groups, extensively known and previously identified in ELSA-Brasil [8] as contributors to the UA levels and HU (alcoholic beverages, meat, and dairy products). The estimations remained about the same regardless of adjustments for consumption of these unprocessed, minimally processed, or processed foods.

In the present study, we evaluated UPFs consumption by weight (g/day) instead of energy (kcal/day) to consider the contribution of low-calorie UPFs consumption (for example, diet and light) [7]. Participants with prevalent and incident HU showed greater UPFs consumption (g/day) and EI (kcal/day) (Supplementary Table 1). After adjusting for EI (kcal), the associations remained significant. Qualitative diet composition is also relevant to HU, not only to the amount of EI.

Our study has some limitations. First, despite providing estimates of individuals' everyday food consumption, the use of the FFQ to assess food consumption deserves considerations. As the instrument consists of a pre-established fixed list of foods and checks the frequency of the category of consumption of these items, this may result in under or overestimation of the total energy consumed. Moreover, memory bias can influence the item and amount of food consumption reported. The FFQ estimates habitual consumption over a long period; assesses the consumption of nutrients, foods, and food groups; and identifies dietary patterns. To minimize this limitation, the FFQ was developed and validated for the target population [36,37], its application was standardized across all research centers, and the participants with implausible EI (< 500 and > 6,000 kcal) were excluded. Furthermore, the FFQ was not specifically designed and validated to assess UPFs consumption [13,14], although FFQ is the most commonly used method to evaluate food consumption in large epidemiological studies, such as ELSA-Brasil. Despite this, UPFs consumption (% kcal/day) frequency in ELSA-Brasil [43] is consistent with a nationally representative survey [18]. The relatively short period of approximately 4 years of follow-up and only one additional UA level measurement at the follow-up visit may explain the absence of associations with changes in UA levels seen in the mixed-effect linear models. Finally, our findings should be confirmed by other longitudinal studies, in different populations and settings, and perhaps for longer periods of follow-up.

Our study has strengths and innovations. The sample studied is large, with reasonable socioeconomic heterogeneity and a high retention rate (95%). The measurements and tests performed were standardized with strict quality control. Statistical analyses considered many potential confounders, although it is not possible to rule out residual confounding. The associations remained almost unchanged after sensitivity analyses.

The use of NOVA classification, a globally known tool, enables a comparison with existing and subsequent studies.

In conclusion, our study identified that increasing UPFs consumption was associated with higher UA levels, prevalent HU, and more importantly, with a greater incidence of HU after approximately 4 years of follow-up. The association observed in the present study, although in small magnitude, demonstrates higher UA levels/HU as another deleterious consequence of UPFs consumption.

Referências

- [1] Zhu C, Sun B, Zhang B, Zhou Z. An update of genetics, comorbidities and management of hyperuricemia. Clin Exp Pharmacol Physiol 2021;0–3. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13539>
- [2] Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J 2018;25:545–64. <https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>.
- [3] Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. Eur J Intern Med 2020;80:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>
- [4] Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr Opin Rheumatol 2014;26:186–91. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000028>
- [5] Beydoun MA, Fanelli-Kuczmarski MT, Canas JA, Beydoun HA, Evans MK, Zonderman AB. Dietary factors are associated with serum uric acid trajectory differentially by race among urban adults. Bri J Nutr 2018; 120(8), 935-945. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002118>
- [6] Aihemaitijiang S, Zhang Y, Zhang L, Yang J, Ye C, Halimulati M, Halimulati M, et al. The association between purine-rich food intake and hyperuricemia: a cross-sectional study in Chinese adult residents. Nutrients 2020, 12(12), 3835. <https://doi.org/10.3390/nu12123835>

- [7] Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* 2019;365. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1451>
- [8] Silva MT Da, Diniz MDFHS, Coelho CG, Vidigal PG, Telles RW, Barreto SM. Intake of selected foods and beverages and serum uric acid levels in adults: ELSA-Brasil (2008–2010). *Public Health Nutr* 2020;23:506–14. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002490>
- [9] Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar-sweetened beverages and serum uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2021, 34(2), 305–313. <https://doi.org/10.1111/jhn.12796>
- [10] Siqueira JH, Pereira TSS, Velasquez-Melendez G, Barreto SM, Benseñor IM, Mill JG, et al. Sugar-sweetened soft drinks consumption and risk of hyperuricemia: Results of the ELSA-Brasil study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:2004–13. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.008>
- [11] Siqueira J, Mill J, Velasquez-Melendez G, Moreira A, Barreto S, Benseñor I, 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;10:981. <https://doi.org/10.3390/nu10080981>
- [12] Gibney MJ, Forde CG. Nutrition research challenges for processed food and health. *Nat Food*. 2022;3(2):104–9. <https://doi.org/10.1038/s43016-021-00457-9>
- [13] Zhang Y, Giovannucci EL. Ultra-processed foods and health: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;1:1–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2084359>
- [14] Marino M, Puppo F, del Bo' C, Vinelli V, Riso P, Porrini M, et al. A Systematic Review of Worldwide Consumption of Ultra-Processed Foods: Findings and Criticisms. *Nutrients* 2021; 13(8):2778. <https://doi.org/10.3390/nu13082778>
- [15] Martinez-Perez C, San-Cristobal R, Guallar-Castillon P, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, et al. Use of different food classification systems to assess the association between ultra-processed food consumption and cardiometabolic health in an elderly population with metabolic syndrome (Predimed-plus cohort). *Nutrients* 2021;13(7):2471. <https://doi.org/10.3390/nu13072471>

[16] Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev* 2013;14:21–8. <https://doi.org/10.1111/obr.12107>

[17] Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Jaime P, Martins AP, et al. NOVA: the star shines bright. *World Nutr* 2016;7:28–40

[18] Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica* 2015;49:1–11. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049006132>

[19] Matos RA, Adams M, Sabaté J. Review: The Consumption of Ultra-Processed Foods and Non-communicable Diseases in Latin America. *Front Nutr* 2021;8:1–10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.622714>

[20] Baraldi LG, Martinez Steele E, Canella DS, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: Evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020574>

[21] Baker P, Machado P, Santos T, Sievert K, Backholer K, Hadjidakou M, et al. Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obes Rev* 2020;21:1–22. <https://doi.org/10.1111/obr.13126>

[22] Wang L, Martínez Steele E, Du M, Pomeranz JL, O'Connor LE, Herrick KA, et al. Trends in Consumption of Ultraprocessed Foods among US Youths Aged 2-19 Years, 1999-2018. *JAMA* 2021;326:519–30. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.10238>

[23] Silva FM, Giatti L, De Figueiredo RC, Molina MDCB, De Oliveira Cardoso L, Duncan BB, et al. Consumption of ultra-processed food and obesity: Cross sectional results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort (2008-2010). *Proc Int Astron Union* 2018;21:2271–9. <https://doi.org/10.1017/S1368980018000861>

[24] Scaranni POS, Cardoso LO, Griep RH, Lotufo PA, Barreto SM, Fonseca MJM. Consumption of ultra-processed foods and incidence of dyslipidaemias: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *British Journal of Nutrition*. 2022;1–9 <https://doi.org/10.1017/S0007114522001131>

- [25] Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druet-Pecollo N, et al. Ultra-processed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Intern Med.* 2020;180(2):283–91. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5942>
- [26] Canhada SL, Luft VC, Giatti L, Duncan BB, Chor D, Fonseca MDJMD, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr* 2020;23:1076–86. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002854>
- [27] Scaranni POS, Cardoso LDO, Chor D, Melo ECP, Matos SMA, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, changes in blood pressure and incidence of hypertension: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr.* 2021;24(11):3352–60. <https://doi.org/10.1017/S136898002100094X>
- [28] Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, Mendonça RD, Fuente-Arrillaga C, Gómez-Donoso C, *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *The BMJ.* 2019;365:l1949. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1949>
- [29] Zhang T, Gan S, Ye M, Meng G, Zhang Q, Liu L, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and hyperuricemia: TCLSIH prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:1993–2003. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.001>
- [30] 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;175:315–24. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>
- [31] Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica* 2013;47:37–47. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003780>
- [32] Chor D, Alves MG de M, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina M del CB, et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: challenges of a multidimensional instrument. *Rev Saude Publica* 2013;47:27–36. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003835>
- [33] 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;47:63–71. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047003807>

[34] Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 2013;47:54–62. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>

[35] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res* 2020;72:744–60. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>

[36] Molina M del CB, Benseñor IM, Cardoso L de O, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil Reproducibilidad. *Cad Saude Publica* 2013;29:379–89. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000600024>

[37] Molina MDCB, De Faria CP, De Oliveira Cardoso L, Drehmer M, Velasquez-Meléndez JG, Gomes ALC, et al. Diet assessment in the brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): Development of a food frequency questionnaire. *Rev Nutr* 2013;26:167–76. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000200005>

[38] Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. versão 2. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2006

[39] Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021;116:516–658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

[40] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019

[41] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

[42] Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: Association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2015; 70(4):380–9. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2015-205834>

- [43] Simões B dos S, Cardoso L de O, Benseñor IJM, Schmidt MI, Duncan BB, Luft VC, et al. Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Cad Saude Publica* 2018;34:1–13. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019717>
- [44] Cui N, Dong X, Liao W, Xue Y, Liu X, Li X, et al. Association of eating out frequency and other factors with serum uric acid levels and hyperuricemia in Chinese population. *Eur J Nutr*. 2021: 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02634-9>
- [45] Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O'Neil A, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obesity Reviews*, 2021; 22(3): e13146. <https://doi.org/10.1111/obr.13146>
- [46] Li F, Chen S, Qiu X, Wu J, Tan M, Wang M. Serum uric acid levels and metabolic indices in an obese population: A cross-sectional study. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2021;14:627–35. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286299>
- [47] Nie Q, Zhang X, Hao Z, Wang L, Liu H, Liu C, et al. Impact of Serum Uric Acid Concentration on the Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study Conducted in Northern China. *Arq Bras Cardiol* 2021, 117, 666-675. <https://doi.org/10.36660/abc.20200378>
- [48] Han T, Lan L, Qu R, Xu Q, Jiang R, Na L, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension. *Hypertension* 2017;70:703–11. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09508>
- [49] Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord* 2018;23:149–57. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
- [50] Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest* 2018;128:545–55. <https://doi.org/10.1172/JCI96702>
- [51] Hu J, Peng C, Li J, Gao R, Zhang A, Ma L, et al. Serum Bisphenol A is an independent risk factor of hyperuricemia: A 6-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:644–8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.009>

- [52] Lv Q, Xu D, Zhang X, Yang X, Zhao P, Cui X, et al. Association of Hyperuricemia With Immune Disorders and Intestinal Barrier Dysfunction. *Front Physiol* 2020;11:1–13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.524236>
- [53] Miclotte L, Van de Wiele T. Food processing, gut microbiota and the globesity problem. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:1769–82. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1596878>
- [54] Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients* 2020;12:1096. <https://doi.org/10.3390/nu12041096>
- [55] Chen CJ, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview. *Med Sci Monit* 2016;22:2501–12. <https://doi.org/10.12659/MSM.899852>

Supplementary material

Supplementary Chart 1. Ultra-processed foods according to the NOVA classification, by food groups

NOVA	Food groups	Foods
UPFs	Non-alcoholic beverages	Diet or regular soda, processed juice with sugar or sweetener, artificial juice with sugar or sweetener.
	Starchy foods and breakfast cereals	Light bread, white/pita bread, sweet/homemade bread, whole grain /rye bread, instant noodles, instant soup, cereal bars
	Sugary products	Cake, stuffed cake, crackers, sweet biscuit w/ filling, sweet biscuit w/o filling, ice cream fruit popsicles, caramel/candy, gelatin, chocolate powder, chocolate/bonbons/sweets, pudding/mousse
	Dairy products	Light yogurt, regular yogurt, light cream cheese, regular cream cheese
	Salty snacks	Brazilian cheese bread, pizza, baked snacks, fried snacks, hot dogs
	Meats	Sausage/chorizo/Vienna sausage, hamburger (beef), ham/mortadella/salami
	Fats and Sauces	Light mayonnaise, regular mayonnaise, margarine
	Fruits and vegetables	Jam/jelly
	Alcoholic beverages	Distilled beverages

UPFs= ultra-processed foods. UPFs are classify by NOVA system [17].

Supplementary Table 1: Study population characteristics: cross-section and longitudinal (population at risk of developing hyperuricemia) samples, by prevalence and incidence of hyperuricemia, ELSA-Brasil (2008-2010 to 2012-2014)

	Prevalence of HU (n=13,923)		Incidence of HU (n=10,517)	
	No	Yes	No	Yes
	81.3% (n=11,325)	18.7% (n= 2,598)	95.1% (n=10,003)	4.9% (n=514)
Age (years)*	51.4 (8.8)	52.1 (8.7)	51.3 (8.7)	51.4 (9.0)
Sex (%)				
Men	64.9	35.1	90.3	9.7
Women	94.7	5.3	97.8	2.2
Per capita household income (R\$)**	1431.6 (1555.2)	1244.8 (1383.0)	1452.3 (1556.1)	1244.8 (1383)
Educational level (%)				
Incomplete elementary school	73.6	26.4	92.8	7.2
Complete elementary school	74.8	25.2	94.1	5.9
High school	80.7	19.3	94.7	5.3
University degree	83.3	16.7	95.6	4.4
Beer or wine (g/day)**	21.0 (81.0)	73.5 (261.0)	21.0 (75.0)	45.0 (181.5)
Meat (g/day)**	235.9 (140.3)	278.4 (159.3)	202.5 (153)	233.4 (191.7)
Dairy products (g/day)**	240.0 (285.0)	159.0 (228.0)	240.0 (282.0)	182.1 (210.0)

ELSA-Brasil.= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. HU= hyperuricemia. R\$= *reais* -Brazilian currency.UA=uric acid.

Cross-sectional sample: sample of baseline analyzes of the association between UPFs with HU prevalence and UA levels. Longitudinal sample (population at risk of developing HU): sample from the analysis of the incidence of HU.

Data are presented in relative frequency (%). *mean (SD). **median (IR).

Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

Meat and dairy products are unprocessed, minimally processed or processed foods by NOVA system [17].

Supplementary Table 1 (cont.): Study population characteristics: cross-section and longitudinal (population at risk of developing hyperuricemia) samples, by prevalence and incidence of hyperuricemia, ELSA-Brasil (2008-2010 to 2012-2014)

	Prevalence of HU (n=13,923)		Incidence of HU (n=10,517)	
	No	Yes	No	Yes
	81.3 % (n=11,325)	18.7 % (n= 2,598)	95.1 % (n=10,003)	4.9 % (n=514)
Hypertension (%)				
Yes	71.8	28.2	92.8	7.2
No	86.3	13.7	96.1	3.9
Diabetes (%)				
Yes	73.2	26.8	94.1	5.9
No	82.8	17.2	95.3	4.7
Cardiovascular diseases (%)				
Yes	73.0	27.0	93.5	6.5
No	82.0	18.0	95.2	4.8
GFR (mL/min/1.73m²)*	88.1 (13.5)	82.2 (12.7)	88.1 (13.5)	87.2 (12.8)
Ultra-processed foods (g/day)**	351.0 (326.3)	374.3 (379.7)	350.6 (323.3)	408.4 (366.9)
Energy intake (Kcal)*	2,564.8 (914.9)	2,857.0 (987.2)	2,553.7 (906.2)	2,799.9 (980.4)
Uric acid (mg/dL)*	5.0 (1.0)	7.8 (0.9)	4.9 (1.0)	6.1 (0.6)

ELSA-Brasil.= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. HU= hyperuricemia. GFR= Glomerular filtration rate. UPFs= ultra-processed foods. UA=uric acid. Cross-sectional sample: sample of baseline analyzes of the association between UPFs with HU prevalence and UA levels. Longitudinal sample (population at risk of developing HU): sample from the analysis of the incidence of HU. UPFs are classify by NOVA system [33]. Data are presented in relative frequency (%). * mean (SD). **median (IR)

Supplementary Table 2. Further adjustments and sensitivity analysis for the association between consumption of ultra-processed foods (100g/day) and the prevalence of hyperuricemia and uric acid levels (mg/dL) – ELSA-Brasil, baseline (2008-2010), n=13,923.

Further adjustments and sensitivity analysis	Prevalence of HU		UA levels (mg/dL)	
	OR	95% CI	β	95% CI
Exclusion of dietary changes in the last six months	1.025[†]	1.002; 1.048	0.023*	0.013; 0.033
Meat (g/day)	1.035*	1.016;1.055	0.029*	0.021; 0.038
Dairy (g/day)	1.022[†]	1.003; 1.041	0.022*	0.014;0.030

ELSA-Brasil= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. UPFs= ultra-processed foods. HU= hyperuricemia. UA= uric acid. OR= Odds ratio. β = linear regression coefficient. 95% CI= 95% confidence interval. UPFs=ultra-processed foods. GFR= glomerular filtration rate.

HU= UA $\geq$ 6.8 mg/dL

Exclusion of dietary changes in the last six months (n=4,290).

Final model: UA levels (mg/dL) or prevalence of HU (yes/no) and UPFs consumption (100g/day) + age (years), sex and per capita household income (R\$- Brazilian currency), beer or wine (g/day), hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, GFR (mL/min/1.73m²), energy intake (kcal).

Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

Meat and dairy products are unprocessed, minimally processed or processed foods by NOVA system [17].

In Multiple Linear Regression models, the quadratic age term was added.

Missing values < 5%.

P value * <0.001 ; [§] <0.01 and [†] <0.05

Supplementary Table 3. Further adjustments and sensitivity analysis for the association between ultra-processed foods consumption (100g/day) and the incidence of hyperuricemia after 4-years of follow-up – ELSA-Brasil, (2008-2010 to 2012-2014), n=10,517

Further adjustments and sensitivity analysis	Incidence of HU	
	OR	IC 95%
Exclusion of dietary changes in the last six months	1.050[†]	1.008; 1.093
Meat (g/day)	1.063[*]	1.027; 1.099
Dairy products (g/day)	1.054[§]	1.019; 1.089

ELSA-Brasil= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. OR= Odds ratio. β = linear regression coefficient. 95% CI= 95% confidence interval. HU= hyperuricemia. UA= uric acid. UPFs= ultra-processed foods. GFR= glomerular filtration rate

HU= UA $\geq$ 6.8 mg/dL

Exclusion of dietary changes in the last six months (n=4,290).

Final model: UA levels (mg/dL) or prevalence of HU (yes/no) and UPFs consumption (100g/day) + age (years), sex and per capita household income (R\$- Brazilian currency), beer or wine (g/day), hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, GFR (mL/min/1.73m²), energy intake (kcal).

Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

Meat and dairy products are unprocessed, minimally processed or processed foods by NOVA system [17].

Missing values < 5%.

P value ^{*}<0.001; [§]<0.01 and [†]<0.05

Supplementary Table 4. Change in uric acid levels (mg/dL) by ultra-processed foods consumption (100g/day) after 4-years of follow-up– ELSA-Brasil (2008-2010 to 2012-2014), n=10,517

	Change in uric acid levels (mg/dL)	
	β	95% CI
Model 5	0.034[†]	0.001; 0.068
Intercept	7.62	7.37; 7.87
Age [‡] (years)	-0.004	-0.008; -0.001
Interaction UPFs x age [‡] (years)	-0.0003	-0.0009; 0.0004
Further adjustments and sensitivity analysis (model 5)		
Exclusion of dietary changes in the last six months [‡]	0.038	-0.001; 0.078
Intercept	7.62	7.32; 7.91
Age [‡] (years)	-0.005	-0.009; -0.0008
Interaction UPFs x age [‡] (years)	-0.0003	-0.0011; 0.0004
Meat (g/day)	0.038[†]	0.004; 0.071
Intercept	7.63	7.38; 7.88
Age [‡] (years)	-0.004	-0.007; - 0.0008
Interaction UPFs x age [‡] (years)	-0.0003	-0.0009; 0.0003
Dairy (g/day)	0.034[†]	0.001; 0.068
Intercept	7.60	7.35; 7.84
Age [‡] (years)	-0.004	-0.007; - 0.0006
Interaction UPFs x age [‡] (years)	-0.0003	-0.009; 0.0004

ELSA-Brasil= Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. β = linear regression coefficient. 95% CI= 95% confidence interval. UPFs= ultra-processed foods. GFR= glomerular filtration rate

Exclusion of dietary changes in the last six months (n=3,234).

Final model: UA levels (mg/dL) or prevalence of HU (yes/no) and UPFs consumption (100g/day) + age (years), sex and per capita household income (R\$- Brazilian currency), beer or wine (g/day), hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, GFR (mL/min/1.73m²), energy intake (kcal).

Beer and wine are processed foods by NOVA system [17].

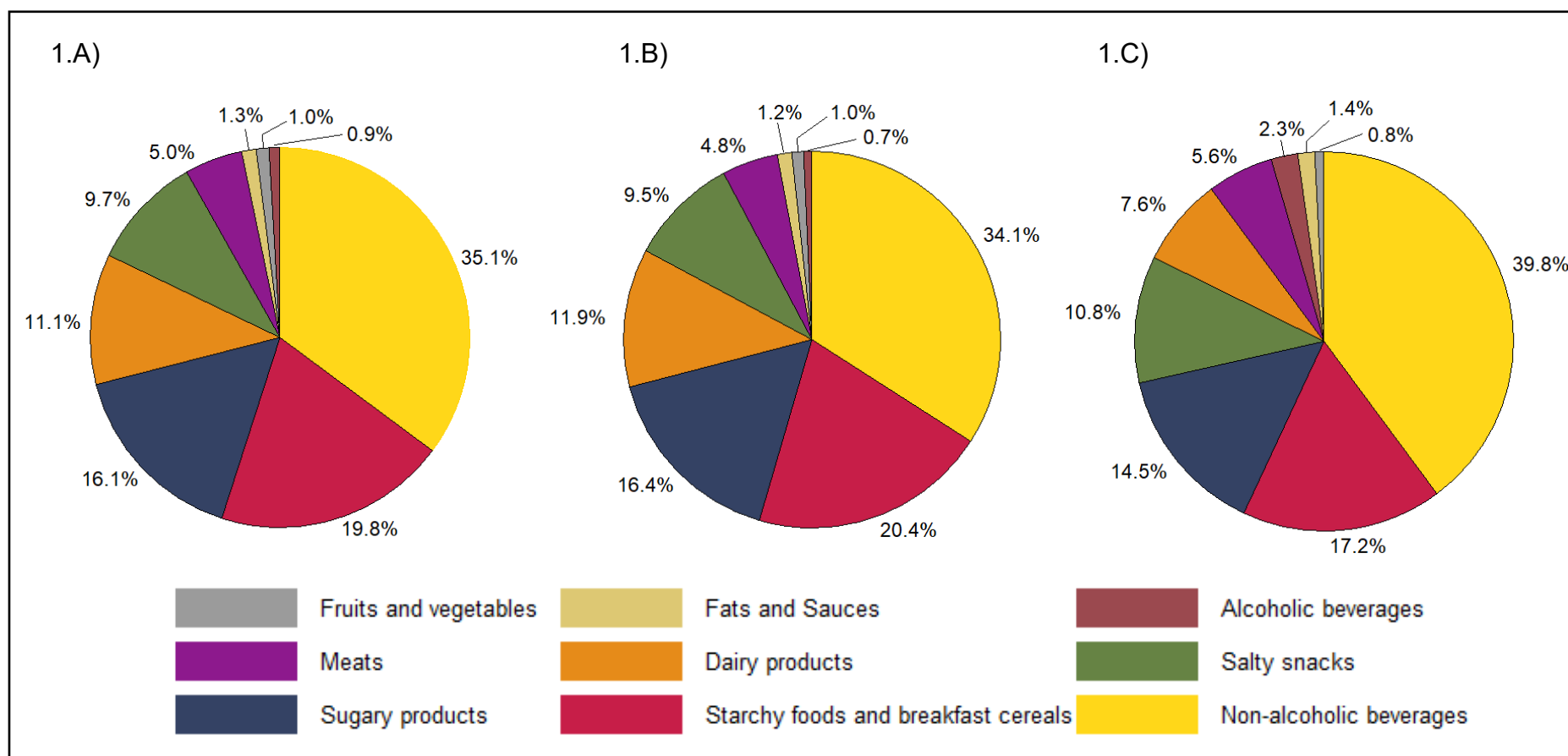
Meat and dairy products are unprocessed, minimally processed or processed foods by NOVA system [17].

[‡]Age (baseline age + follow-up time) was modeled as a random effect to index time.

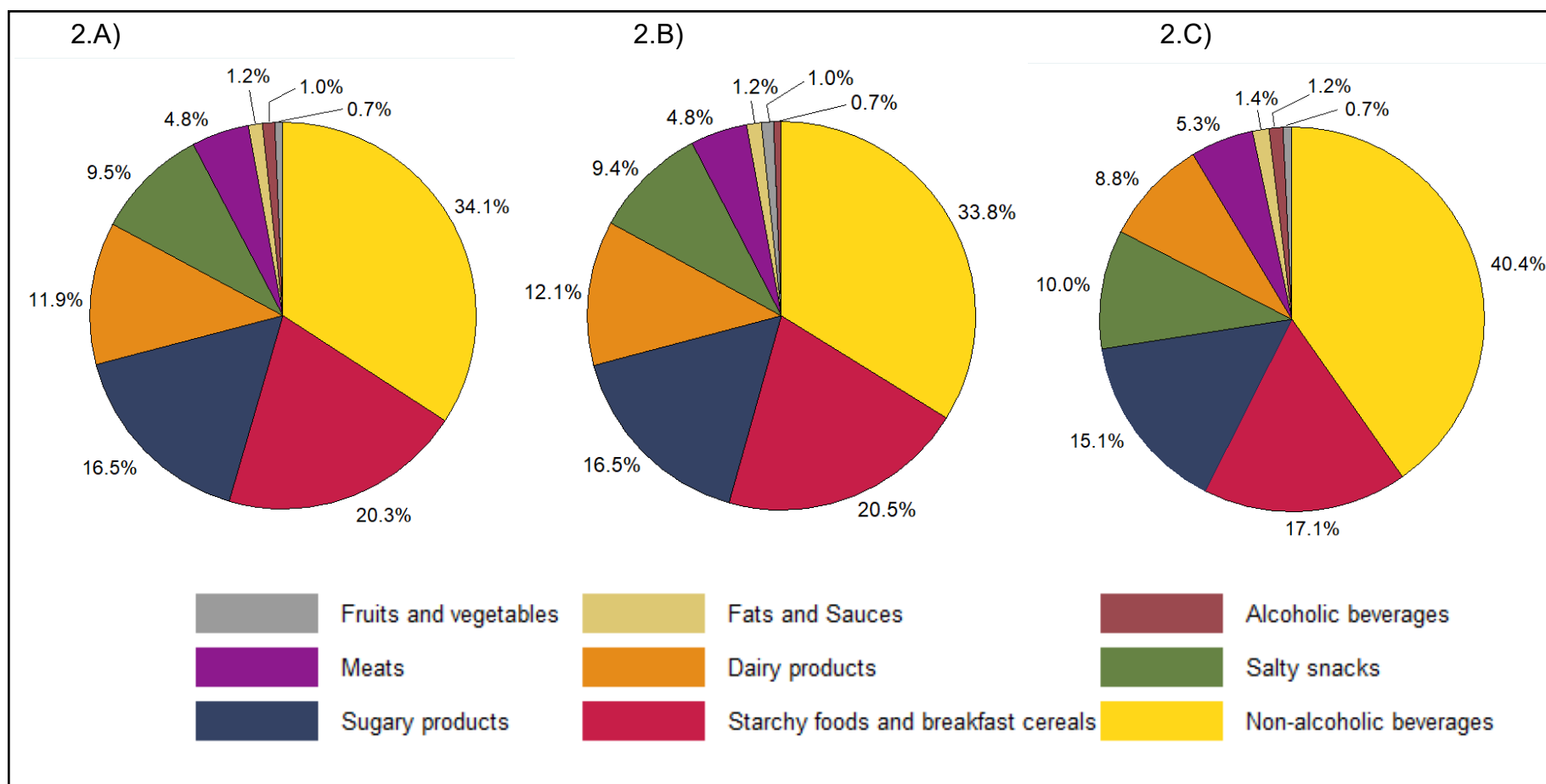
In Multiple Linear Regression models, the quadratic age term was added.

Missing values < 5%.

P value *<0.001; §<0.01 and †<0.05



Supplementary Figure 1. Relative contribution (%) of each food group to consumption of ultra-processed food (g/day) in diet, baseline sample –ELSA-Brasil (2008-2012), n=13,923. 1.a) All participants (n=13,923); 1.b) Participants without hyperuricemia (n=11,325); 1.c) Participants with hyperuricemia (n=2,598).



Supplementary Figure 2. Relative contribution (%) of each food group to consumption of ultra-processed food (g/day) in diet, Population at risk of developing hyperuricemia–ELSA-Brasil (2008-2010 a 2012-2014), n=10,517. 2.a) All participants (n=10,517); 2.b) Participants without hyperuricemia (n=10,003); 2.c) Participants with hyperuricemia (n=514).

6.2 Artigo 2

Adesão à *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) acelera o declínio do ácido úrico sérico em adultos. Resultados da coorte ELSA-Brasil

Abstract

Background: Associations between the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet with decreased serum urate (SU) and lower prevalence of hyperuricemia (HU) have been suggested in few studies. However, there is no evidence of the relationship between DASH and SU/HU in the long-term. **Objective:** to assess whether the adherence to the DASH diet predicts a longitudinal change in the trajectory of SU levels and risk of HU in 8 years of follow-up. **Methods:** Longitudinal analyses using baseline (2008-2010, aged 35-74 years), second (2012-2014) and third visit (2016-2018) data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Inclusion criteria were a complete food frequency questionnaire (FFQ) and urate measurements. Considering exclusion criteria (glomerular filtration rate $<60\text{mL/min/1.73m}^2$, bariatric surgery, implausible caloric intake, use of urate-lowering therapy (ULT) on at least one visit, the final samples included 12,353 individuals, for the SU change analyses, and 9,087, for the cumulative incidence of HU analyses. Adherence to DASH diet was categorized into three levels: low: 1st to 2nd deciles; medium: 3rd to 8th deciles; and high: 9th to 10th decile). HU was defined as SU $>6.8\text{ mg/dL}$ and/or ULT use. Mixed effect linear and logistic regressions were used in the analyses, adjusted for confounders. **Results:** The mean age was 51.3(8.7) years, 55.8% were women. SU means (SD) were 5.4(1.4) at 1st visit, 5.2(1.4) at 2nd visit, and 5.1(1.3) mg/dL at 3rd visit. The cumulative incidence of HU was 6.8%. High adherence to the DASH diet accelerated SU decline (β : -0.007; 95%CI -0.012;-0.002) and lowered the chances of HU by 37% (95%CI: 0.46;0.86) compared to the low DASH. **Conclusion:** The present study finds reinforce the importance of encouraging the DASH diet as a healthy dietary pattern to control and reduce the SU levels and risk of HU.

Keywords: DASH; Urate; Uric acid; Cohort study; ELSA-Brasil.

Introduction

Increased serum urate (SU) levels, in addition to being a necessary, but not sufficient, causal component for the development of gout (1), has also been considered a risk factor for a higher incidence of metabolic syndrome (2), hypertension (3), stroke (4) and cardiovascular mortality (4). The SU levels results from an interaction between

food consumption, genetic or environmental factors, morbidities, and metabolic disorders, which interferes in urate production and excretion (5).

Food consumption is composed of several food groups that can vary in quantity, proportion, variety, and combination, contributing to the promotion of dietary patterns (6). The dietary patterns represent cumulative exposure to different dietary components and may have a more pronounced effect on health than any individual component (6). Differently from clinical trials, in which the dietary intervention is manipulated, observational studies determine dietary patterns in the study sample, using statistical methods (cluster analysis, principal components analysis, factor analysis, and reduced classification regression) (6), or predefined indices to capture specific dietary patterns, such as the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (7) and the Mediterranean diet (8)

Since 2014, the DASH diet has been considered by the American Heart Association one of the recommended healthy dietary patterns to reduce cardiovascular risk (9). Higher adherence to the DASH diet has been inversely associated with a lower prevalence of metabolic syndrome, lower waist circumference, lower blood pressure levels and lower risk of hypertension; in addition to a lower incidence of cardiovascular disease, coronary artery disease, stroke and heart failure (10–12).

Few studies evaluated the DASH diet and its relationship with SU and hyperuricemia (HU) (13–17). A post hoc analysis of short-term clinical trials with prehypertensive and hypertensive adults found that DASH diet intervention reduced SU levels after 30, 60, and 90 days (13–17) when compared to the control groups, especially in participants with higher baseline SU levels (14–16). Important to note that these clinical trials included small and specific samples and only reported short time evaluations. Cross-sectional studies demonstrate an inverse association between the highest quartile/quintile of adherence to the DASH diet and the prevalence of HU (18,19), but no significant association was observed with SU levels (20). The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) measured population attributable risk and estimated that 9% (95%CI: 3%;16%) of HU cases could be prevented through higher adherence to the DASH diet (19). Thus, no observational study prospectively

assessed the relationship between adherence to the DASH diet and long term change in SU levels and incidence HU.

The present study aims to assess whether adherence to the DASH diet predicts a longitudinal change in the trajectory of SU levels and cumulative incidence of HU at 8 years of cohort follow-up in adults after adjusting for confounding factors. We hypothesize that individuals with higher adherence to the DASH diet have better SU trajectories and a lower cumulative incidence of HU.

Methods

Design and study population

A longitudinal study was performed using data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multicenter cohort of 15,105 active and retired civil servants, aged 35 to 74 years at baseline (2008-2010), from teaching and research institutions located in six Brazilian capitals. Details on the study design can be found in a previous publication (21). The present study used data from the 1st visit (baseline), the second (2012-2014), and the third visit (2016-2018) of this cohort.

The inclusion criteria were a complete food frequency questionnaire (FFQ) and urinary sodium measurement (used to estimate sodium intake in mg/day), in addition to SU measurement, at the 1st visit. For the analyses of SU levels trajectory, participants required SU measurements in at least one of two follow-up visits; and for cumulative incidence of HU analyses, participants must be free of HU at baseline and must have attended all follow-up visits. The exclusion criteria were, consecutively: glomerular filtration rate (GFR) $<60\text{mL/min/1.73m}^2$, self-reported bariatric surgery, implausible total energy intake (EI) (<500 and $>6,000$ kcal) at 1st visit for all analyses. For the analyses of SU levels trajectory, participants that informed the use of urate-lowering therapy (ULT) (xanthine oxidase inhibitors [allopurinol] and/or uricosuric drugs [benzbromarone]) in any visit were also excluded. The final samples were 12,353 for SU levels trajectory (**Figure 1**) and 9,087 for HU cumulative incidence (**Figure 2**) analyses.

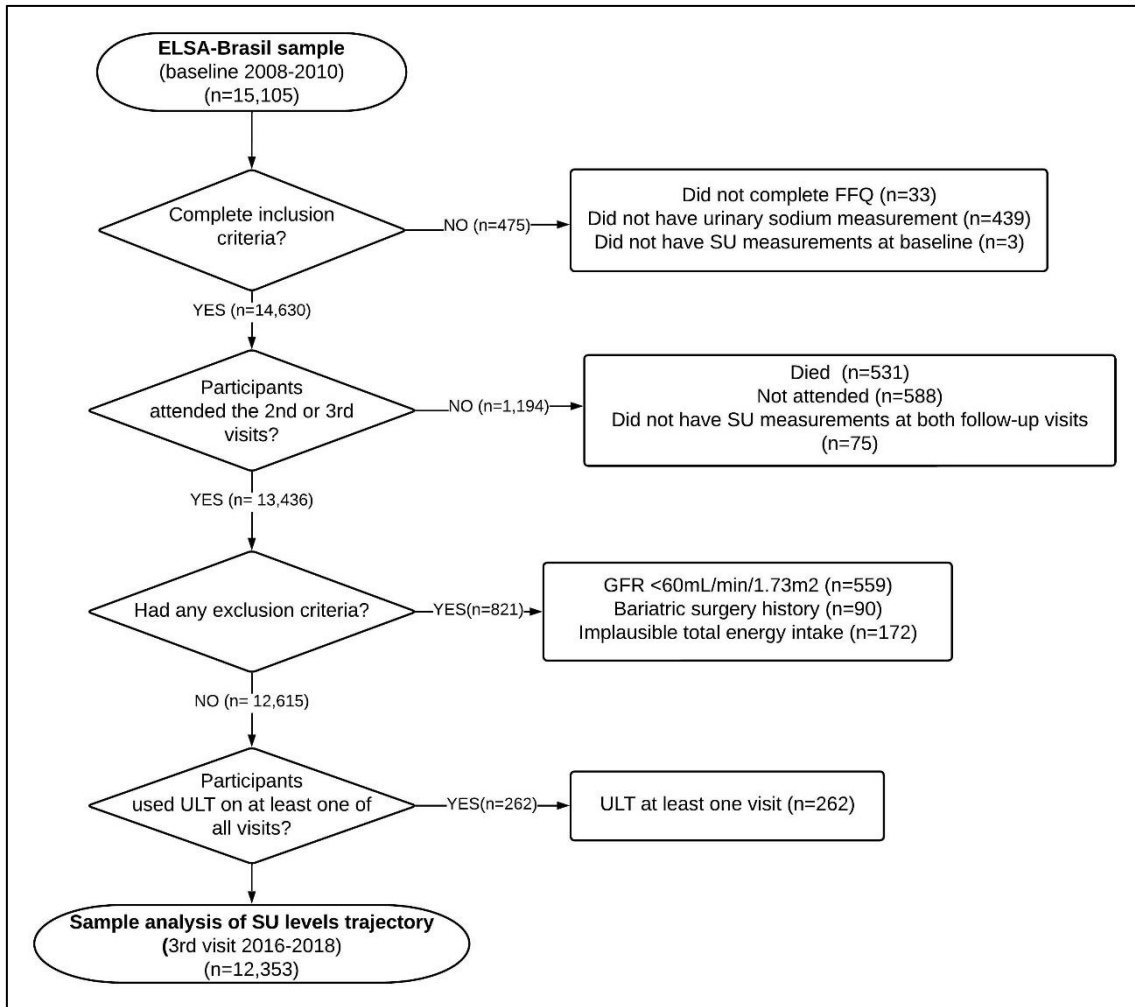


Figure 1. Flowchart of study participants - analysis of serum urate levels trajectory, ELSA-Brasil.

ELSA-Brasil. Longitudinal Study of Adult Health. FFQ= Food Frequency Questionnaire. SU= serum urate. GFR= glomerular filtration rate. ULT= urate-lowering therapy.

This study was conducted according to the Declaration of Helsinki and *Conselho Nacional de Saúde* (CNS) Resolution n°196/96 (revoked in 2012 by CNS Resolution n° 466). The ELSA-Brasil study protocol was approved by the Research Ethics Committees of each institution (Universidade Federal de Minas Gerais: ETIC 186/06; Hospital Universitário/Universidade de São Paulo: 669/06; Universidade Federal de Rio Grande do Sul: 194/061; Universidade Federal de Espírito Santo: 041/06; Universidade Federal de Bahia: 027/06; Fundação Oswaldo Cruz: 343/06). All participants signed an informed consent form before data collection.

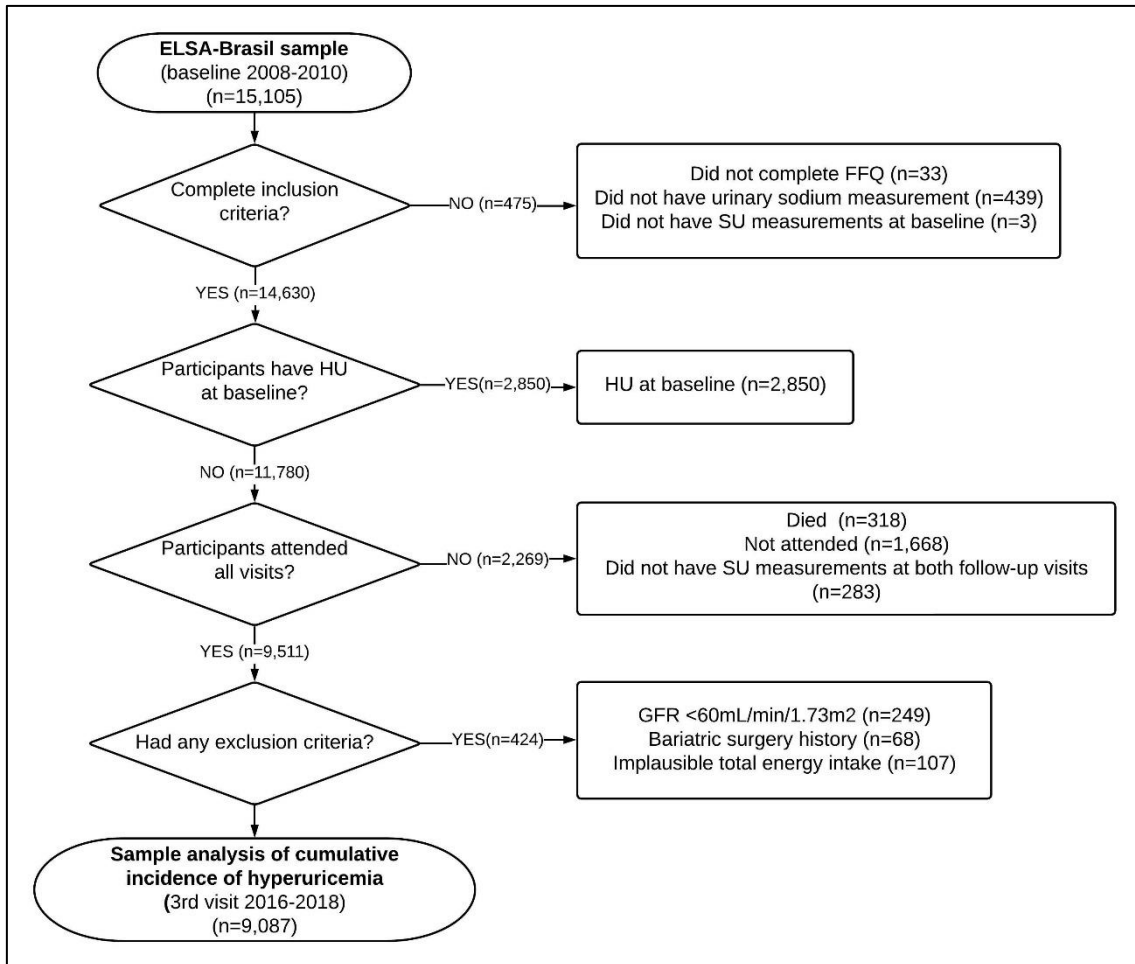


Figure 2. Flowchart of study participants - analysis of cumulative incidence of hyperuricemia, ELSA-Brasil.

ELSA-Brasil. Longitudinal Study of Adult Health. FFQ= Food Frequency Questionnaire. SU= serum urate. HU= hyperuricemia. GFR= glomerular filtration rate.

Data collection and measurements

Data were collected through face-to-face interviews, examinations, and measurements using standardized questionnaires and well-established protocols, and were conducted by trained and certified research assistants. Rigorous quality assurance and control measures were adopted across all investigation centers at all study visits. Blood samples were collected after 12 hours of fasting, stored at -80°C , and analyzed at a single center (21–23). The use of medication was evaluated by asking participants about medications they were continuously taking over the past 15 days and checking their prescriptions and medication packages and blisters during study visits.

Serum urate levels and Hyperuricemia (Outcomes)

The SU levels (mg/dL) were measured by the colorimetric enzymatic method (ADVIA 1200 automated analyzer – Siemens Healthcare Diagnostics, USA – baseline and 2nd follow-up visit; COBAS c501 –Roche Diagnostics– 3rd follow-up visit).

HU (yes/no) was defined as SU levels >6.8 mg/dL for both sexes and/or ULT use (xanthine oxidase inhibitors [allopurinol] and uricosuric drugs [benzbromarone]) at all visits (24,25).

Adherence to the DASH diet

Food consumption was assessed as the usual consumption using a semi-quantitative FFQ containing 114 items relative to the previous consumption over the past twelve months. The FFQ was developed and validated in the target population and showed satisfactory reliability for all nutrients and reasonable relative validity for energy and macronutrients (26,27). For each item, the frequency of consumption (with eight response options: more than 3 times/day, 2-3 times/day, once a day, 5-6 times/week, 2-4 times/week, once/week, 1–3 times/month, and never/ rarely) and the number of servings consumed (using standardized serving sizes) was evaluated. Food consumption in grams per day (g/day) was estimated based on the following formula:

*Food consumption (g)=serving per occasion*weight of serving size*daily frequency*

The DASH score is constructed based on food and nutrients, measured in grams per day (g/d), focusing on eight components (7): 1) fruits; 2) vegetables; 3) nuts, seeds, and legumes; 4) whole grains; 5) low-fat dairy products; 6) intake of sodium; 7) sweetened beverages; 8) red and processed meats.

Adherence to the DASH diet was scored according to sex-specific consumption quintiles, assessed using the consumption score of diet components, except for sodium, because FFQ estimates showed low validity for this item (28,29). Therefore,

sodium intake (mg/day) was estimated using sodium nocturnal excretion in a 12-hour urine sample at 1st visit, which is strongly correlated with the gold standard – the 24-hour urine collection (30) – and accounts for almost 47% of 24-hour sodium excretion (31). A score ranging from 1 to 5 was assigned to each quintile, being 1 the lowest and 5 to highest for healthy diet components 1 to 5. For groups 6 to 8, the unhealthy diet components, the score was reversed. Finally, all scores were added to obtain the DASH score, ranging from 8 to 40 points (7).

For the analyses, participants were grouped into deciles, subsequently categorized into three levels of adherence, namely: a) low adherence (1st to 2nd decile ≤ 20 points); b) medium adherence (3rd to 8th deciles >20 and <29 points); c) high adherence (9th and 10th deciles ≥ 29 points).

Covariates

The following covariates were considered for sample description and/or adjustments:

Sociodemographic characteristics: age (years), sex, and education level (less than high school, complete high school, university degree).

Behavioral characteristics: smoking (never smoked or former smoker; current smoker) (32), alcohol consumption (g/day), and energy intake (EI) (kcal) assessed by the FFQ and estimated by the formula:

$$EI \text{ (kcal)} = \text{weight of food consumed (g/day)} \times \text{energy value of the food (kcal)}$$

Food EI was based on the Nutrition Data System for Research software (<http://www.ncc.umn.edu/products/>) of the University of Minnesota and the Brazilian Food Composition Table of Universidade Estadual de Campinas (33).

Anthropometric characteristics: Weight and height were measured using standard equipment and techniques with the participants fasting, with an empty bladder, dressed in standard clothes, and without wearing any kind of adornment. A scale (Toledo®,

São Bernardo do Campo, São Paulo, Brazil) was used for weight measurement and a stadiometer (Seca®, Hamburg, Germany) for the height. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by the square of height (in meters) (34).

Clinical characteristics: blood pressure was measured in triplicate using an oscillometric sphygmomanometer (Omron 765CP; Omron, Kyoto, Japan). The average of the second and third measurements was used in the analyses. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg (35) and/or the use of antihypertensive medication in the last two weeks.

Fasting blood glucose and the standardized 75 g oral glucose tolerance test were measured by the hexokinase method (enzymatic; ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois), while glycated hemoglobin was measured by high-performance liquid chromatography (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California). For the oral glucose tolerance test, a standard test was used, with oral ingestion of 75 g of glucose after overnight fasting, and determination of glucose in fasting and 2 hours post-load. Diabetes mellitus was defined by the presence of (1) fasting blood glucose levels ≥ 126 mg/dL, and/or (2) 2h post-oral glucose load ≥ 200 mg/dL, and/or (3) glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ (36), and/or (4) the use of oral antidiabetic medications or insulin, and/or (5) a self-reported medical diagnosis of diabetes mellitus.

The GFR (mL/min/1.73m²) was estimated based on serum creatinine measured by the Jaffe method (ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois) and adjusted for sex and age using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (37), without correction for race (38). Serum creatinine was measured using the Jaffe method (ADVIA Automatic Analyzer 1200 - Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Finally, the ULT and history of bariatric surgery were obtained by interview.

Statistical analysis

Descriptive analyses were presented as absolute (n) and relative (%) frequencies for categorical variables and mean (standard deviation – SD) or median (25th and 75th

percentiles -P₂₅-P₇₅) for continuous variables. The numbers of missing covariate data were negligible (see **Table 1**), and removed from the final models.

The mixed-effect linear models, estimated via restricted maximum likelihood, evaluated whether adherence to the DASH diet predicts longitudinal changes in SU levels (mg/dL). The mixed-effects model is suitable for longitudinal analyses, as it describes temporal evolution and considers the variability of repeated measures within the same individual and between individuals (39). This model is also capable of accommodating repeated data measured at various points in time and assessing change over time (40). Age at visits was used to index follow-up time, as a random effect. Finally, to evaluate whether adherence to the DASH diet affects the trajectory of change in SU levels over time, the interaction term DASH*follow-up time was inserted in the fully adjusted model. The results were presented as regression coefficient (β) and 95% confidence interval (95% CI).

Logistic regression evaluated the association of adherence to the DASH diet with the cumulative incidence of HU. The results were presented as odds ratio (OR) and their respective 95% CI.

After the bivariate analysis (crude model), the models were adjusted by possible confounding covariates based on prior knowledge of the literature, which is associated simultaneously with SU and the DASH diet, according to the Directed Acyclic Graph (DAG): age (years), sex, education level, alcohol consumption (g/day) and smoking status (model 1); BMI (kg/m²), diabetes mellitus, hypertension (model 2) (**Figure 3**).

In addition, to investigate possible reasons for the trajectory of the SU levels observed during the follow-up, comparative analyzes were carried out between the characteristics of the individuals included in the study and the losses, using the T-Student or Mann-Whitney U tests (depending on the normality data), or Pearson's chi-square for categorical data.

All analyses were performed using the Stata statistical software, version 14.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA), with a 5% significance level.

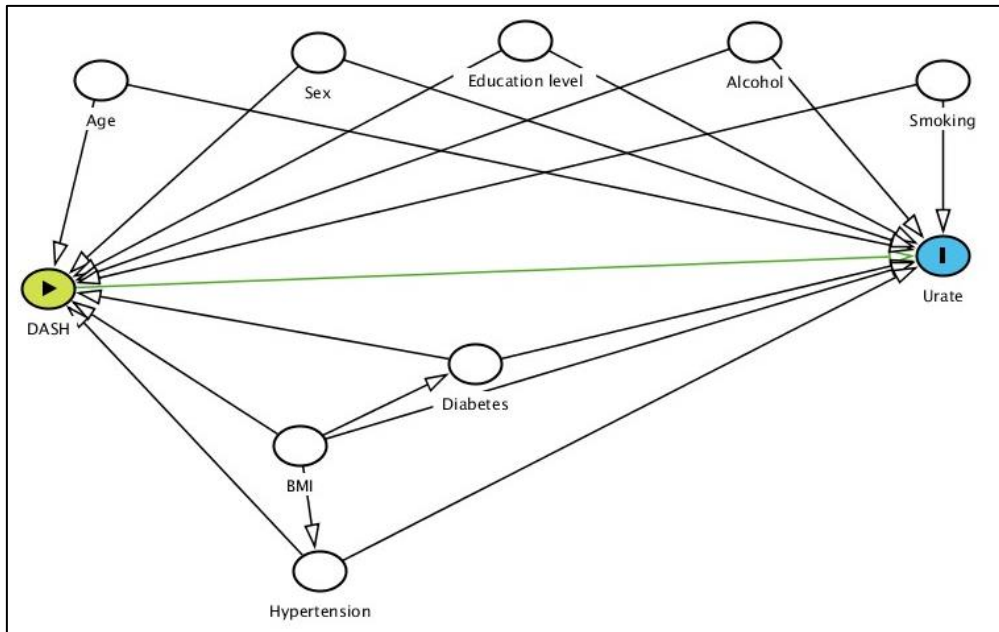


Figure 3. Directed Acyclic Graph between DASH and serum urate levels, ELSA-Brasil.

ELSA-Brasil= Longitudinal Study of Adult Health. DASH= Dietary Approaches to Stop Hypertension. BMI= body mass index.

Results

At baseline, participants' mean age was 51.3 (8.7) years, and 55.8% were women. Participants were followed-up for a median (P_{25} - P_{75}) time of 8.1(7.7;8.5) years, ranging from 3 to 12 years. The means (SD) of SU were 5.4 (1.4) mg/dL at baseline, 5.2 (1.4) mg/dL at the 2nd visit, and 5.1 (1.3) mg/dL at the 3rd visit. (Table 1).

Participants with high adherence to DASH diet (≥ 29 points) were older; and more often female and with higher education. They also had a lower alcohol consumption (g/day) and a lower frequency of current smokers. Also, they had a lower mean BMI, higher prevalence of diabetes mellitus, lower GFR and higher energy intake (Table 1).

Table 1. Study population characteristics at baseline by levels of adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) - ELSA-Brasil (2008-2010), n=12,353.

	Total (n=12,353)	DASH		
		Low adherence (n=2,822)	Medium adherence (n=7,559)	High adherence (n=1,972)
Age (years)¹	51.3 (8.7)	49.2 (8.2)	51.3 (8.6)	54.3 (8.8)
35 to 44 years (%)	23.7 (2,929)	29.9 (876)	60.2 (1,763)	9.9 (290)
45 to 54 years (%)	41.1 (5,085)	24.0 (1,220)	62.0 (3,149)	14.0 (716)
55 to 64 years (%)	27.2 (3,354)	17.3 (581)	61.6 (2,067)	21.1 (706)
65 to 74 years (%)	8.0 (985)	14.7 (145)	58.9 (580)	26.4 (260)
Sex (%)				
Women	55.8 (6,887)	22.5 (1,547)	60.7 (4,181)	16.8 (1,159)
Men	44.2 (5,466)	23.3 (1,275)	61.8 (3,378)	14.9 (813)
Education level (%)				
University degree	54.3 (6,717)	19.6 (1,319)	62.6 (4,202)	17.8 (1,196)
Complete high school	34.6 (4,268)	26.4 (1,127)	59.8 (2,554)	13.8 (587)
Until complete elementary school	11.1 (1,368)	27.5 (376)	58.7 (803)	13.8 (189)
Alcohol consumption (g/d)²	27.5 (0; 106.5)	31.5 (0; 125.0)	30.0 (0; 108.5)	21.0 (0; 83.8)
Smoking (%)³				
Never smoked or former smoker	87.5 (10,809)	21.5 (2,321)	61.5 (6,647)	17.0 (1,841)
Current smoker	12.5 (1,543)	32.5 (501)	59.0 (911)	8.5 (131)
Hypertension (%)⁴				
No	67.5 (8,331)	22.9 (1,908)	61.3 (5,113)	15.8 (1,310)
Yes	32.5 (4,015)	22.7 (911)	60.9 (2,444)	16.4 (660)
Diabetes mellitus (%)⁵				
No	86.0(10,629)	23.7 (2,515)	60.9 (6,478)	15.4 (1,636)
Yes	14.0 (1,721)	17.8 (306)	62.7 (1,079)	19.5 (336)
BMI (kg/m²)^{1,6}	26.8 (4.7)	27.1 (4.7)	26.9 (4.6)	26.2 (4.6)
GFR (mL/min/1.73m²)^{1,7}	87.1 (13.5)	88.7 (13.7)	87.1 (13.5)	85.1 (13.2)
Energy intake (Kcal)¹	2618.4 (930.7)	2450.2 (875.9)	2630.3 (946.3)	2813.7 (904.0)
SU (mg/dL)¹				
1 st visit (baseline)	5.4 (1.4)	5.5 (1.5)	5.5 (1.4)	5.3 (1.4)
2 nd visit ⁸	5.2 (1.4)	5.4 (1.4)	5.2 (1.3)	5.1 (1.3)
3 rd visit ⁹	5.1 (1.3)	5.2 (1.4)	5.1 (1.3)	4.9 (1.3)

ELSA-Brasil= Longitudinal Study of Adult Health. DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension. BMI= Body Mass Index. GFR= Glomerular filtration rate. SU= serum* urate.

Data presented as relative frequency (%). ¹mean (SD). ²median (P₂₅-P₇₅).

Adherence was classified into three levels of adherence, namely: a) low adherence (1st to 2nd decile ≤20 points); b) medium adherence (3rd to 8th deciles >20 and <29 points); c) high adherence (9th and 10th deciles ≥29 points).

Numbers of missing data: ³1, ⁴7, ⁵3, ⁶5, ⁷2, ⁸243, ⁹1441.

The distribution of consumption of each of the DASH items by degree of adherence is shown in **Supplementary Table 1**. A reduction in the mean (SD) of the SU level is slightly more pronounced in individuals with medium and high adherence to the DASH diet (Table 1).

Longitudinal changes in SU levels

After inclusion of the interaction term “follow-up time”, high adherence to the DASH was an independent predictor of the acceleration of the decline in SU levels (mg/dL) after 8 years of cohort follow-up compared to low adherence to the DASH (**Table 2**).

Table 2. Changes in serum urate levels(mg/dL) according to level of adherence to the *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) after 8 years of cohort follow-up - ELSA-Brasil, n=12,353.

	SU levels (mg/dL)			
	Model 1		Model 2	
	B	95%CI	β	95%CI
Adherence to DASH				
Low	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Medium	0.138	-0.069; 0.345	0.124	-0.075; 0.323
High	0.373	0.089; 0.657	0.405	0.132; 0.679
Intercept	8.122	7.933; 8.312	6.223	6.019; 6.436
Age (years)	-0.017	-0.020; -0.014	-0.020	-0.023; -0.016
Adherence to DASH x age				
Medium x age	-0.003	-0.007; 0.001	-0.002	-0.006; 0.001
High x age	-0.008 [§]	-0.013; -0.003 [‡]	-0.007 [§]	-0.012; -0.002 [§]

ELSA-Brasil= Longitudinal Study of Adult Health. DASH= Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Adherence was classified into three levels of adherence, namely: a) low adherence (1st to 2nd decile ≤ 20 points); b) medium adherence (3rd to 8th deciles >20 and <29 points); c) high adherence (9th and 10th deciles ≥ 29 points).

β : regression coefficient. 95% CI: 95% confidence interval.

Age at visits was used to index follow-up time, as a random effect.

Model 1: model 0 + age (years), sex, education level, alcohol consumption (g/day), smoking (yes/no).

Model 2: model 1 + diabetes mellitus (yes/no), body mass index (kg/m²), hypertension (yes/no).

P- value[‡] <0.001 ; [§] <0.01 e [†] <0.05

The figure 4 illustrates the greater decline in SU levels with high adherence to the DASH diet compared to low adherence over follow-up, after adjusting for confounding variables (**Figure 4**).

Cumulative incidence of hyperuricemia

The cumulative incidence of HU was 6.8% (n=613). The DASH diet was associated with the cumulative incidence of HU, even after adjusting for confounders (**Table 3**). High adherence to the DASH diet at baseline decreased the risk of cumulative incidence of HU by 44.5% (OR: 0.555; 95% CI: 0.409; 0.755) after 8 years of cohort follow-up compared to low adherence to the DASH diet. After adjustments, the decrease in HU risk remained statistically significant (OR: 0.632; 95% CI: 0.463; 0.862) (Table 3).

Table 3. Cumulative incidence of hyperuricemia by adherence to the *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) after 8 years of cohort follow-up -ELSA-Brasil, n=9,087.

		DASH diet adherence			
		Low	Medium	High	
		OR	95%CI	OR	95%CI
Model 0	Ref.	0.864	0.713; 1.046	0.547	0.408; 0.735
Model 1	Ref.	0.838	0.687; 1.021	0.555 [¥]	0.409; 0.755 [¥]
Model 2	Ref.	0.862	0.705; 1.055	0.632 [¥]	0.463; 0.862 [¥]

ELSA-Brasil= Longitudinal Study of Adult Health. DASH= Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Hyperuricemia was defined as serum urate levels >6.8 mg/dL for both sexes and/or urate lowering therapy used.

Adherence was classified into three levels of adherence, namely: a) low adherence (1st to 2nd decile ≤20 points); b) medium adherence (3rd to 8th deciles >20 and <29 points); c) high adherence (9th and 10th deciles ≥29 points)

OR: odds ratio. 95% CI: 95% confidence interval.

Model 0: HU and adherence to DASH.

Model 1: model 0 + age (years), sex, education level, alcohol consumption (g/day), smoking (yes/no).

Model 2: model 1 + diabetes mellitus (yes/no), BMI (kg/m²), hypertension (yes/no).

P- value[¥]<0.001; [§]<0.01 e [†]<0.05

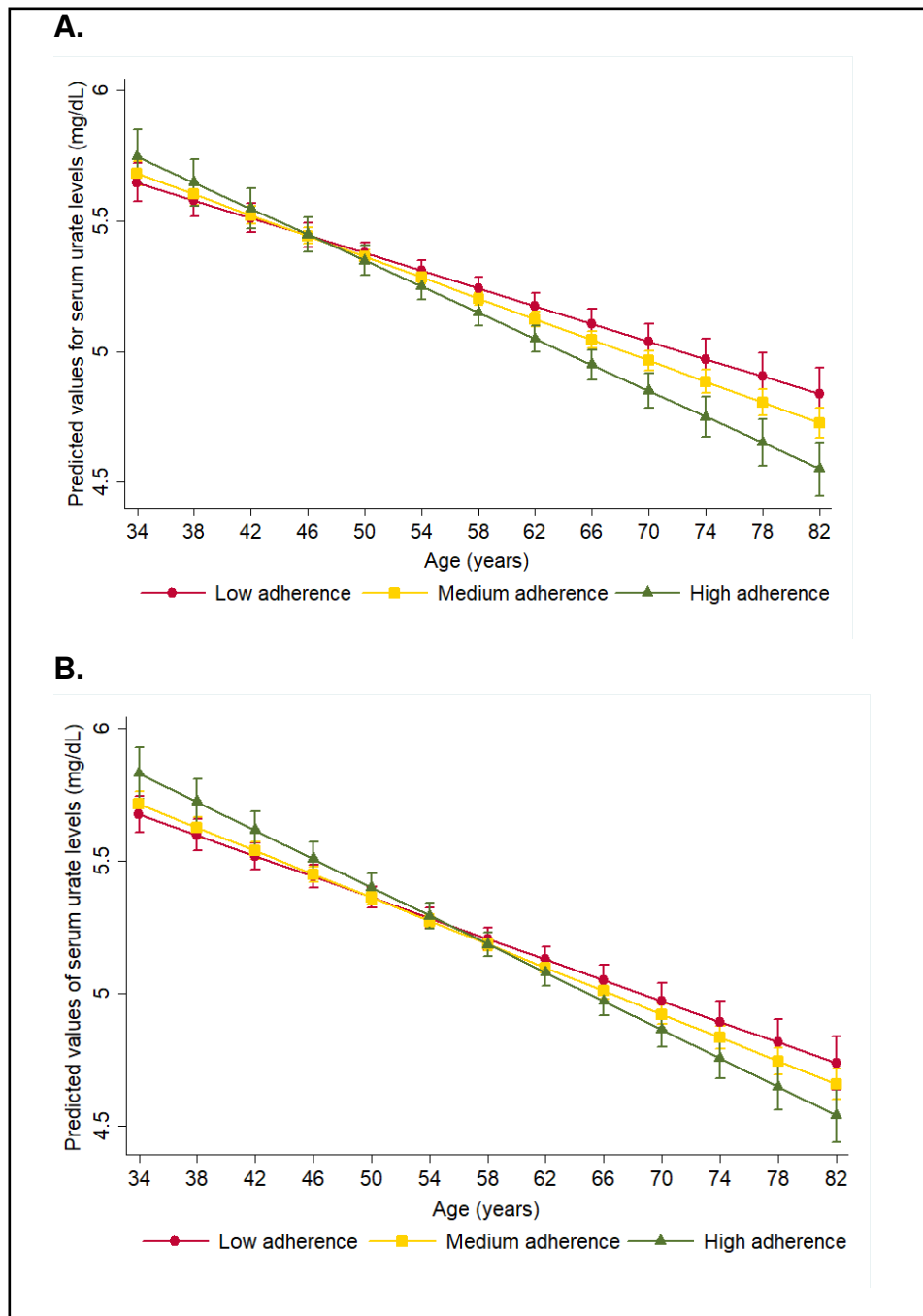


Figure 4: Estimation of predicted values for serum urate levels (mg/dL) by adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) after 8 years of cohort follow-up adjusted for confounders - ELSA-Brasil, n=12,353. **A.** Estimation of predicted values for model 1. **B.** Estimation of predicted values for model 2.

Model 1: model 0 + age (years), sex, education level, alcohol consumption (g/day), smoking (yes/no).
 Model 2: model 1 + diabetes mellitus (yes/no), BMI (kg/m²), hypertension (yes/no).

Discussion

In this cohort of middle-aged and older adults, we showed that high adherence to the DASH diet changed the SU levels trajectory, with a greater significant decline in SU levels, and decreased the risk of cumulative incidence of HU after 8 years of cohort follow-up. We also found that the greater decline in SU levels and the lower risk of cumulative incidence of HU observed among individuals with high adherence to the DASH was not explained by potential confounders.

The present study is a pioneer in demonstrating that adherence to the DASH diet accelerates the decline in the long-term SU levels and risk of cumulative incidence of HU, in a large cohort of community-dwelling adults, with great heterogeneity regarding sociodemographic, behavioral, and clinical characteristics. Our findings are consistent with results from clinical trials post-hoc analyses of DASH which showed a reduction in SU levels after 30, 60, and 90 days in participants with hypertension and pre-hypertension (13–16). Similarly, a pilot clinical trial in patients with SU >7mg/dL and gout (without the ULT use) found a reduction in the SU levels after 30 days (17,41). However, unlike the present study, the clinical trials were short term and included individuals with clinical conditions (13–17).

The DASH diet is based on pre-defined components of food choices (rather than nutrients) that reflect dietary patterns (41) and, consequently, a healthy behavior (41). The mechanisms that may explain the relationship between DASH and SU levels are (a) increased consumption of foods that contribute to the excretion of urate such as fiber (42), dairy products (43), bioactive compounds from fruits and vegetables (44); (b) reduced consumption of foods that contribute to the production of urate such as red meat and fructose (43,45); (c) decreased insulin resistance, (10,46) which reduces SU level by decreasing urate production (47) and increasing urate excretion (25); and (d) the contribution to adequate urate excretion by reducing blood pressure (9,10).

In addition to the metabolic and hemodynamic effects of specific DASH food groups on SU levels, the diet also improves oxidative stress (44,48). In a meta-analysis of clinical trials, intervention with the DASH diet has been shown to increase glutathione

levels (an integral molecule of the enzymatic cycle of defense against free radicals) and decrease malondialdehyde levels (an indicator of lipid peroxidation) (49). Following the evolutionary hypothesis that the loss of vitamin C synthesis by humans would be responsible for the increase in SU levels (50); it is possible that greater adherence to DASH, which also has an antioxidant effect (49), contributes to diminish the need for the antioxidant action exerted by SU, possibly leading to a reduction in its levels.

The mean SU levels dropped slightly in our study, decreasing over the follow-up time (Table 1, **Supplementary Figure 1**). One possible explanation to this reduction is the exclusion of individuals using UTL from the SU trajectory analysis, as they possibly had the SU levels. A second explanation is the difference between lost follow-up participants, as they had higher prevalence of morbidities associated with higher SU levels, such as hypertension, diabetes mellitus, higher BMI, and low GFR than those included in the analytical sample (**Supplementary Table 2**). Finally, it is possible that cohort participants were positively encouraged to improve their life habits, including diet, as they received laboratory results following study visits.

Our study has some limitations. First, despite providing estimates of individuals' habitual food consumption, the use of the FFQ deserves consideration. As the instrument consists of a pre-established fixed list of foods and checks the frequency of the category of consumption of these items, this may result in an under or overestimation of the total energy consumed. Moreover, memory bias can influence the item and amount of food consumption reported. People with obesity tend to systematically underestimate their dietary intake (51), and excess weight is an important factor related to SU levels (5). To minimize this limitation, the FFQ used in the present study was developed and validated for the target population (26,27), its application was standardized across all research centers, and the participants with implausible EI (< 500 and > 6,000 kcal) were excluded, and sodium intake was estimated through urinary. Although only one assessment of food consumption was performed at baseline, there is evidence that dietary pattern remains virtually stable over the long term (52).

Our study has strengths and innovations. The sample studied is large, including individuals from different regions of Brazil (and therefore different cultural and food contexts), with reasonable socioeconomic heterogeneity and a high retention rate. The measurements and tests performed were standardized with strict quality control. Statistical analyses considered many potential confounders, although it is not possible to rule out residual confounding. Sensitivity and loss analyses were performed. Associations remained almost unchanged after accounting for the use of medications that influence SU levels. The extended duration of follow-up allowed us to examine the long-term effects of the DASH diet on SU levels.

High adherence to the DASH diet contributes to lower SU levels and cumulative incidence of HU compared to low adherence after 8 years of cohort follow-up. These finds reinforce the importance of encouraging the DASH diet as a healthy dietary pattern to control and reduce the SU levels and risk HU.

References

1. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020 Oct;80:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>
2. Haueisen SDMF, Beleigoli AMR, Galvão AIR, Telles RW, Schmidt MI, Duncan BB, et al. Serum uric acid is a predictive biomarker of incident metabolic syndrome at the Brazilian longitudinal study of adult Health (ELSA – Brasil). *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sep;191:110046. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110046>
3. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014 Dec 1;9(12):e114259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>
4. Kim SY, Guevara JP, Kyoung MK, Hyon KC, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2009 Jul 15;61(7):885-92. <https://doi.org/10.1002/art.24612>.
5. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with

hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018;25(5):545-563.
<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>.

6.Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2396. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2396>

7.Fung TT, Chiuve SE, Mccullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-Style Diet and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14;168(7):713-20.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.713>

8.Lăcătuș C-M, Grigorescu E-D, Floria M, Onofriescu A, Mihai B-M. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Mar 15;16(6):942
<https://doi.org/10.3390/ijerph16060942>

9.Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S76-99.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>

10.Drehmer M, Odegaard AO, Schmidt MI, Duncan BB, Cardoso L de O, Matos SMA, et al. Brazilian dietary patterns and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet-relationship with metabolic syndrome and newly diagnosed diabetes in the ELSA-Brasil study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Feb 13;9:13.
<https://doi.org/10.1186/s13098-017-0211-7>.

11.Francisco SC, Araújo LF, Griep RH, Chor D, Molina CB, Mil JG, et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and hypertension risk: results of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Br J Nutr*. 2020 May 14;123(9):1068-1077. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000124>.

12.Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-Incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition* 2013 Apr;29(4):611-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.12.018>.

13. Juraschek SP, White K, Tang O, Yeh HC, Cooper LA, Miller ER. Effects of a DASH Diet Intervention on Serum Uric Acid in African Americans With Hypertension. *Arthritis Care Res.* 2018 Oct;70(10):1509-1516. <https://doi.org/10.1002/acr.23515>
14. Tang O, Miller ER, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Juraschek SP. DASH diet and change in serum uric acid over time. *Clin Rheumatol.* 2017 Jun;36(6):1413-1417. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3613-x>.
15. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Miller ER. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Dec;68(12):3002-3009. <https://doi.org/10.1002/art.39813>.
16. Juraschek SP, Yokose C, McCormick N, Miller ER, Appel LJ, Choi HK. Effects of Dietary Patterns on Serum Urate: Results From a Randomized Trial of the Effects of Diet on Hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun;73(6):1014-1020. <https://doi.org/10.1002/art.41614>
17. Juraschek SP, Miller ER, Wu B, White K, Charleston J, Gelber AC, et al. A randomized pilot study of dash patterned groceries on serum urate in individuals with gout. *Nutrients.* 2021 Feb 7;13(2):538. <https://doi.org/10.3390/nu13020538>.
18. Gao Y, Cui LF, Sun YY, Yang WH, Wang JR, Wu SL, et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet and Hyperuricemia: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res.* 2021 Apr;73(4):603-611. <https://doi.org/10.1002/ACR.24150>
19. Choi HK, McCormick N, Lu N, Rai SK, Yokose C, Zhang Y. Population Impact Attributable to Modifiable Risk Factors for Hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):157-165. <https://doi.org/10.1002/art.41067>.
20. Alkerwi A, Vernier C, Crichton GE, Sauvageot N, Shivappa N, Hébert JR. Cross-comparison of diet quality indices for predicting chronic disease risk: Findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg (ORISCAV-LUX) study. *Br J Nutr.* 2015 Jan 28;113(2):259-69. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003456>.
21. 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 Feb 15;175(4):315-24. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>

22. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, *et al.* Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun;47 Suppl 2:37-47. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003780>

23. 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 Saúde Pública* 2013 Jun;47 Suppl 2:63-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>.

24. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, *et al.* Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthritis Care Res*. 2019 Mar;71(3):427-434. <https://doi.org/10.1002/acr.23607>

25. Zhu C, Sun B, Zhang B, Zhou Z. An update of genetics, co-morbidities and management of hyperuricemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021 Oct;48(10):1305-1316. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13539>

26. Molina MCB, Benseñor IM, Cardoso LO, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, *et al.* Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2013; Feb 29(2):379–89. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000200024>

27. Molina MDCB, de Faria CP, de Oliveira Cardoso L, Drehmer M, Velasquez-Meléndez JG, Gomes ALC, *et al.* Diet assessment in the Brazilian longitudinal study of adult health (elsa-Brasil): Development of a food frequency questionnaire. *Rev Nutr*. 2013; Apr 26(2):167–76. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000200005>

28. Pereira TSS, Gela N, Cade V, Mill JG, Sichieri R, Molina MCB. Use of the Method of Triads in the Validation of Sodium and Potassium Intake in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *PLoS One*. 2016 Dec 28;11(12):e0169085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169085>

29. Pereira SST, Benseñor JM, Velásquez-Meléndez GJ, Faria PC, Cade VN, Mill GJ, *et al.* Sodium and potassium intake estimated using two methods in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2015 Nov-Dec;133(6):510-6. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01233108>.

30. Baldo MP, Brant LCC, Cunha RS, Molina MCB, Griep RH, Barreto SM, et al. The association between salt intake and arterial stiffness is influenced by a sex-specific mediating effect through blood pressure in normotensive adults: The ELSA-Brasil study. *J Clin Hypertens*. 2019 Dec;21(12):1771-1779. <https://doi.org/10.1111/jch.13728>
31. Mill JG, Silva ABT, Baldo MP, Molina MCB, Rodrigues SL. Correlation between sodium and potassium excretion in 24- and 12-h urine samples. *Braz J Med Biol Res*. 2012 Sep;45(9):799-805. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500114>
32. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. *Environ Health Prev Med* 2011 Sep;16(5):307-12. <https://doi.org/10.1007/s12199-010-0198-2>
33. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 2º versão. Campinas: Unicamp; 2006.
34. WHO Expert Committee. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva; 1995.
35. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516–658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
36. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes ,2019.
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
38. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: Association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Apr;70(4):380-9. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205834>
39. Molenberghs G, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Stat Modeling*. 2001;Dec;1(4):235–69. <https://doi.org/10.1177/1471082X0100100402>.

40. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the General Linear Mixed Model to Analyse Unbalanced Repeated Measures and Longitudinal Data. *Stat Med*. 1997 Oct 30;16(20):2349-80
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19971030\)16:20<2349::aid-sim667>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19971030)16:20<2349::aid-sim667>3.0.co;2-e)

41. Banerjee T, Crews DC, Tuot DS, Pavkov ME, Burrows NR, Stack AG, Saran R, Bragg-Gresham J, Powe NR, Powe N, et al. Poor accordance to a DASH dietary pattern is associated with higher risk of ESRD among adults with moderate chronic kidney disease and hypertension. *Kidney Int*. 2019 Jun;95(6):1433-1442.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.12.027>

42. Sun Y, Sun J, Zhang P, Zhong F, Cai J, Ma A. Association of dietary fiber intake with hyperuricemia in U.S. adults. *Food Funct*. 2019 Aug 1;10(8):4932-4940.
<http://doi.org/10.1039/c8fo01917g>

43. Silva MT, Diniz MDFHS, Coelho CG, Vidigal PG, Telles RW, Barreto SM. Intake of selected foods and beverages and serum uric acid levels in adults: ELSA-Brasil (2008–2010). *Public Health Nutr* 2020 Feb;23(3):506-514.
<https://doi.org/10.1017/S1368980019002490>.

44. Mehmood A, Zhao L, Wang C, Nadeem M, Raza A, Ali N, et al. Management of hyperuricemia through dietary polyphenols as a natural medicament: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59(9):1433–1455.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2017.141293>.

45. Siqueira JH, Pereira TSS, Velasquez-Melendez G, Barreto SM, Benseñor IM, Mill JG, et al. Sugar-sweetened soft drinks consumption and risk of hyperuricemia: Results of the ELSA-Brasil study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021 Jun 30;31(7):2004-2013.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.008>.

46. Rebholz CM, Crews DC, Grams ME, Steffen LM, Levey AS, Miller ER, et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet and Risk of Subsequent Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2016 Dec;68(6):853-861.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.019>

47. Petersen M C; Shulman G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2133-2223.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

- 48.Cao G, Booth S L, Sadowski J A, Prior R L. Increases in human plasma antioxidant capacity after consumption of controlled diets high in fruit and vegetables. *Am J Clin Nutr.* 1998 Nov;68(5):1081-7
<https://doi.org/10.1093/ajcn/68.5.1081>
- 49.Pirouzeh R, Heidarzadeh-Esfahani N, Morvaridzadeh M, Izadi A, Yosae S, Potter E, Heshmati J, et al. Effect of DASH diet on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Nov-Dec;14(6):2131-2138.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.031>
- 50.Álvarez-Lario B.; Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*, 2010 Nov;49(11):2010-5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq204>
- 51.Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009 Jul;53(5):617-24.
<https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000500014>
- 52.Park S Y, Shvetsov Y B, Kang M, Setiawan V W, Wilkens L-R, Marchand LL, et al. Changes in Diet Quality over 10 Years Are Associated with Baseline Sociodemographic and Lifestyle Factors in the Multiethnic Cohort Study. *J Nutr.* 2020 Jul 1;150(7):1880-1888 <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa102>.

Supplementary material

Supplementary Table 1. Food consumption of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) score components, total and by levels of adherence to the DASH diet at baseline- ELSA-Brasil (2008–2010), n=12,353

DASH score components	Total	Low adherence (n=2,822)	Medium adherence (n=7,559)	High adherence (n=1,972)
Fruits (g/d)	245.1 (130.3; 413.3)	119.8 (62.6; 208.9)	257.7 (151.9; 409.0)	446.3 (305.3; 640.6)
Vegetables (g/d)	170.3 (106.2; 265.2)	102.0 (64.6; 154.1)	176.0 (116.4; 261.8)	278.4 (199.1; 380.1)
Nuts, seeds and legumes (g/d)	140.0 (69.3; 280.0)	112.0 (42.2; 162.9)	142.0 (70.0; 280.0)	181.2 (126.8; 295.4)
Whole grains (g/d)	150.0 (80.0; 224.0)	107.5 (56.3; 200.0)	150.7 (81.4; 230.0)	199.1 (111.7; 290.0)
Low-fat dairy products (g/d)	44.4 (4.2; 243.0)	6.0 (0.0; 30.0)	53.1 (6.0; 242.1)	249.0 (60.0; 480.0)
Intake of sodium (mg/d)	3,836.7 (2,713.0; 5,325.3)	4,560.2 (3,288.9; 6,067.6)	3,800.9 (2,693.7; 5,211.7)	3,102.0 (2,277.4; 4,227.9)
Sweetened beverages (g/d)	209.0 (48.0; 422.0)	384.0 (207.0; 610.5)	198.0 (48.0; 394.5)	40.8 (0.0; 167.6)
Red and processed meats (g/d)	17.6 (5.3; 54.2)	45.6 (15.2; 95.0)	16.3 (5.6; 50.2)	5.3 (0.0; 16.2)

ELSA-Brasil= Longitudinal Study of Adult Health. DASH= Dietary Approaches to Stop Hypertension.

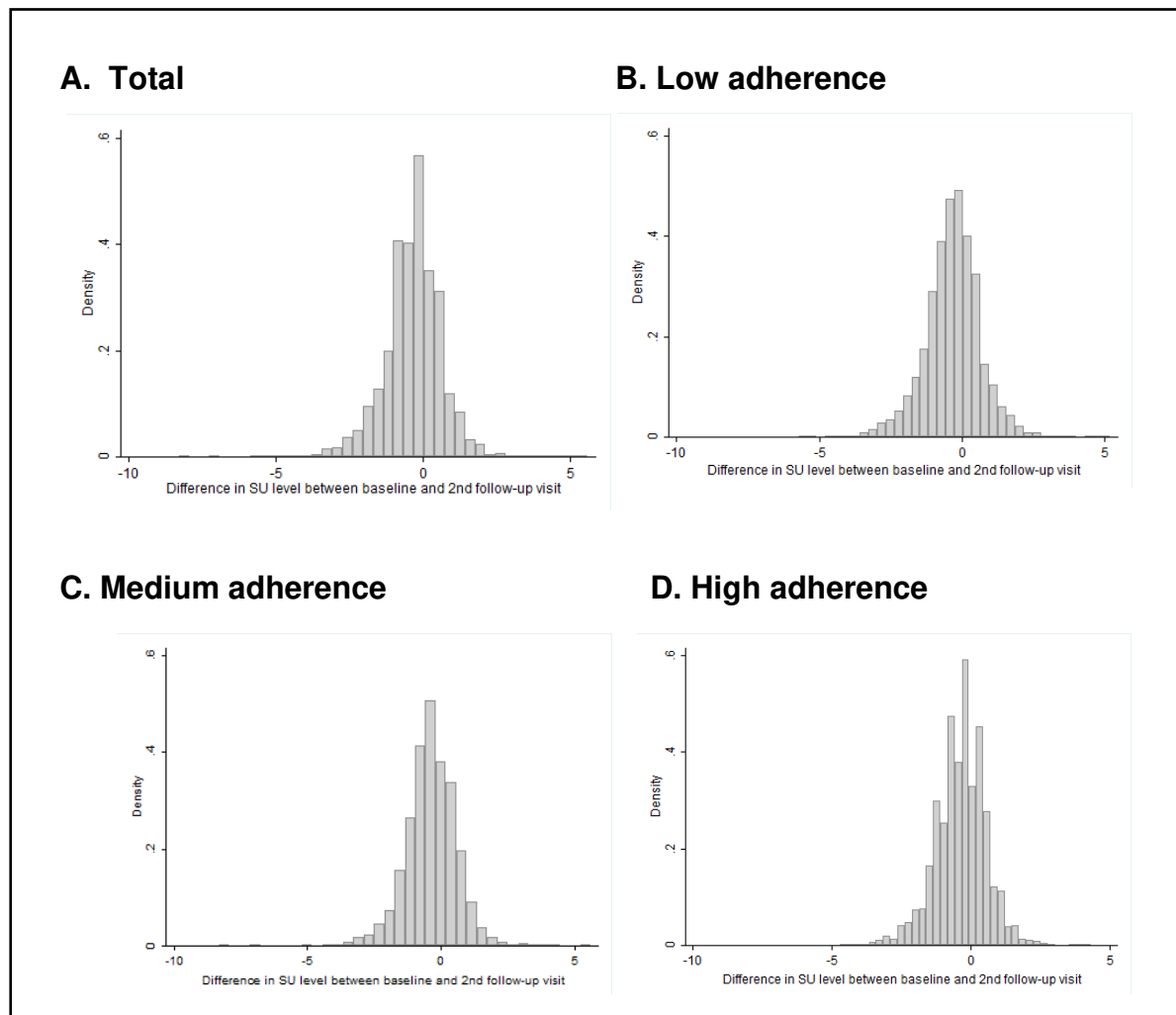
Adherence was classified into three levels of adherence, namely: a) low adherence (1st to 2nd decile ≤20 points); b) medium adherence (3rd to 8th deciles >20 and <29 points); c) high adherence (9th and 10th deciles ≥29 points).

Supplementary Table 2 Comparison between the characteristics of the study sample and follow-up lost, after 8 years of cohort follow-up - ELSA-Brasil, n=12,353

	Study sample (n=12,353)	Follow-up lost (n=1,119)	p-value
Age (years)¹	51.3 (8.7)	57.0 (9.5)	p≤0.001
35 to 44 years (% , n)	23.7 (2,929)	10.2 (114)	p≤0.001
45 to 54 years (% , n)	41.1 (5,085)	29.0 (325)	
55 to 64 years (% , n)	27.2 (3,354)	36.2 (405)	
65 to 74 years (% , n)	8.0 (985)	24.6 (275)	
Sexo (%)			
Mulheres	55.8 (6,887)	46.8 (524)	p≤0.001
Homens	44.2 (5,466)	53.2 (595)	
Education level (%)			
University degree	54.3 (6,717)	39.0 (437)	p≤0.001
Complete high school	34.6 (4,268)	35.0 (391)	
Until complete elementary school	11.1 (1,368)	26.0 (291)	
Alcohol consumption (g/d)²	27.5 (0.0; 106.5)	21.0 (0.0; 148.0)	0.354
Smoking (%)			
Never smoked or former smoker	87.5 (10,809)	79.4 (888)	p≤0.001
Current smoker	12.5 (1,543)	20.6 (231)	
Hypertension (%)			
No	67.5 (8,331)	45.1 (505)	p≤0.001
Yes	32.5 (4,015)	54.9 (614)	
Diabetes mellitus (%)			
No	86.0 (10,629)	69.4 (776)	p≤0.001
Yes	14.0 (1,721)	30.6 (343)	
BMI (kg/m²)¹	26.8 (4.7)	27.5 (5.2)	p≤0.001
GFR (mL/min/1.73m²)¹	87.1 (13.5)	80.2 (18.2)	p≤0.001
Energy intake(Kcal)¹	2,618.4 (930.7)	2,680.0 (1,157.6)	p=0.038
SU (mg/dL)¹	5.4 (1.4)	5.9 (1.7)	p≤0.001

ELSA-Brasil= Longitudinal Study of Adult Health. BMI= body mass index. GFR= glomerular filtration rate. SU= serum urate.

Data analyzed by T-Student test¹, Mann-Whitney U test², or Pearson Chi-square test.



Supplementary Figure 1. Density histogram of difference between urate levels between visits 1 and 3, total and by adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) after 8 years of cohort follow-up - ELSA-Brasil, $n=12,353$. **A.** Total (Median difference: -0.34mg/dL ; SD: 0.96 mg/dL). **B.** Low adherence to DASH (Median difference: -0.29mg/dL ; SD: 0.98mg/dL). **C.** Medium adherence to DASH (Median difference: -0.35mg/dL ; SD: 0.96mg/dL). **D.** High adherence to DASH (Median difference: -0.39mg/dL ; SD: 0.93mg/dL).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese investigou a relação entre o consumo de UP e adesão à DASH com níveis de AU e HU, após considerar os ajustes por características potencialmente confundidoras. Os resultados encontrados neste estudo revelam que quanto maior o consumo de UP foi associado a maiores níveis de AU e prevalência e incidência de HU após 3,8 anos de seguimento; e ainda, quanto maior a adesão à DASH foi associada com com incidência de HU e mais acelerado é o declínio dos níveis de AU à medida que os indivíduos envelhecem, após 8 anos de seguimento. Tais achados são pioneiros em uma população ocidental.

Esses resultados corroboram as hipóteses que associam níveis mais elevados de AU/HU como outra consequência do consumo de UP, assim como a aceleração do declínio dos níveis de AU por meio de uma maior adesão à DASH. Ainda, destaca a necessidade de levar em consideração não apenas aspectos quantitativos de calorias e nutrientes que compõem a alimentação, mas também os aspectos qualitativos (GIBNEY e FORDE, 2022; HU,2002; THORNING *et al.*,2017), como o processamento, e a combinação de alimentos e nutrientes num padrão alimentar, tendo em vista os resultados que indicam efeitos negativos do consumo de UP (ELIZABETH *et al.*, 2020; MARTINEZ-PEREZ *et al.*, 2021; ZHANG e GIOVANNUCCI,2022) e benéficos da DASH para a saúde (HU,2002).

ELIZABETH, L. *et al.* Ultra-processed foods and health outcomes: a narrative Review. *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 1955, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12071955>

GIBNEY, M.J.; FORDE, C. G. Nutrition research challenges for processed food and health. *Nature Food*, v. 3, n. 2, p. 104–109, 2022. <https://doi.org/10.1038/s43016-021-00457-9>

HU, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Current Opinion in Lipidology*, v. 13, p. 3–9, 2002.

MARTINEZ-PEREZ, C. *et al.* Use of different food classification systems to assess the association between ultra-processed food consumption and cardiometabolic health in an elderly population with metabolic syndrome (Predimed-plus cohort). *Nutrients*, v. 13, n. 7, p. 2471, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13072471>

THORNING, T. K. *et al.* Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: Current evidence and knowledge gaps. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 105, n. 5, p. 1033-1045, 2017. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151548>

ZHANG, Y.; GIOVANNUCCI, E.L. Ultra-processed foods and health: a comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, p. 1–13, 2022. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2084359>

Há evidências suficientes para afirmar que níveis aumentados de AU/HU é fator de risco para aumento das incidências de síndrome metabólica (LIU, Y, 2020; ZHANG, S. *et al.*, 2021), DM (LIU, J. *et al.*, 2018), HAS (WANG, J. *et al.*, 2014), pré-hipertensão (LIU, L. *et al.*, 2022), acidente vascular cerebral (SEO *et al.*, 2009), fibrilação arterial (XIONG, *et al.*, 2022), e mortalidade cardiovascular (RAHIMI-SAKAK, *et al.*, 2019; SEO *et al.*, 2009).

Dessa forma, os resultados aqui apresentados sugerem que a promoção da alimentação saudável, por meio da adesão à DASH, e da redução do consumo dos UP, são altamente recomendadas para a prevenção do aumento dos níveis de AU/HU. Como também, diante da maior adesão à DASH entre indivíduos com maior escolaridade, os resultados reforçam a necessidade de políticas públicas para educação e para garantir maior acesso a alimentação saudável.

LIU, J. *et al.* Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: A five-year prospective cohort study. *Journal of Diabetes Research*, v. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6905720>

LIU, L. *et al.* Serum uric acid and risk of prehypertension: a dose-response meta-analysis of 17 observational studies of approximately 79 thousand participants. *Acta Cardiologica*, v. 77, n. 2, p. 136–145, 2022. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1878422>

LIU, Y. *et al.* Sex-specific association of serum uric acid dynamics with the incidence of metabolic syndrome in a health check-up Chinese population: a prospective cohort study. *BMJ open*, v. 10, n. 7, p. e035289, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035289>

RAHIMI-SAKAK, F. *et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1215-z>

SEO, Y. K. *et al.* Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care and Research*, v. 61, n. 7, p. 885–892, 2009. <https://doi.org/10.1002/art.24612>

WANG, J. *et al.* Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*, v. 9, n. 12, p. 1–18, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>

XIONG, J. *et al.* Hyperuricemia is associated with the risk of atrial fibrillation independent of sex: a dose-response meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.865036>

ZHANG, S. *et al.* Dose-response relationship between distinct serum uric acid trajectories and metabolic syndrome risk: A 5-year prospective cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 31, n. 4, p. 1189–1199, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.007>

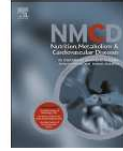
ANEXOS

Artigo 1 aceito (primeira página)

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2023) 33, 75–83

Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Ultra-processed foods: Cross-sectional and longitudinal association with uric acid and hyperuricemia in ELSA-Brasil



Virgínia Capistrano Fajardo ^a, Sandhi Maria Barreto ^{b,c}, Carolina Gomes Coelho ^{b,c},
 Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz ^{c,d}, Maria del Carmen Bisi Molina ^{e,f},
 Antônio Luiz Pinho Ribeiro ^{d,g}, Rosa Weiss Telles ^{d,h,*}

^a Post-graduate Program in Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^c Hospital das Clínicas da UFMG-Ebserh, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^d Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^e Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Brazil

^f Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil

^g Telehealth Center, Hospital das Clínicas da UFMG-Ebserh, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^h Rheumatology Service, Hospital das Clínicas da UFMG-Ebserh, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Received 22 June 2022; received in revised form 16 September 2022; accepted 26 September 2022

Handling Editor: A. Siani

Available online 10 October 2022

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

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

Parecer nº. ETIC 186/06

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

DECISÃO

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

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


**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE 0186.1.203.000-06

Interessado(a): Profa. Sandhi Maria Barreto
Depto. de Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 03 de setembro de 2012, a inclusão de exames, abaixo relacionados, na 2ª. etapa de obtenção dos dados (Onda 2) do projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto**”:

- Avaliação da força isométrica nas mãos (*handgrip*);
- Teste de força isométrica das pernas (assentar/levantar repetido);
- Teste de sensibilidade com monofilamento;
- Medida de altura abdominal (diâmetro sagital abdominal);
- Avaliação radiológica das mãos e joelhos;
- Circunferência da cabeça;
- Altura do joelho.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A aprovação é válida por 1(um) ano (03 de setembro de 2012 a 02 de setembro de 2013).


Prof.ª Maria Teresa Maques Amaral
Coordenadora do COEP/UFMG

APÊNDICE

Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar

Quadro 5: Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento		Discussão com especialistas	Classificação Final
Pães, Cereais e Tubérculos			
Arroz	Branco Integral		Grupo 1
Aveia/Granola/Farelos/Outros cereais		A granola, se tiver açúcar pertence ao grupo dos alimentos processados. Como não foi possível realizar essa distinção e nem separá-la dos demais alimentos, concluiu-se que ela ficaria no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados com os demais alimentos.	Grupo 1
Farofa/Cuscuz salgado/Cuscuz paulista		Segundo as orientações para o preenchimento do QFA, poderia ser considerada a farofa caseira ou industrializada. Já o cuscuz salgado e o cuscuz paulista foram considerados como uma preparação culinária e assim não seria possível desmembrá-la em alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados. Assim, concluiu-se que esses alimentos seriam classificados no grupo: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Farinha de Mandioca/Farinha de Milho			Grupo 1
Pão light (Branco/integral)			Grupo 3

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento		Discussão com especialistas	Classificação Final
Pães, Cereais e Tubérculos			
Pão francês/pão de Forma/ Pão sírio/Pão torrado	O pão francês é classificado como alimento processado e os demais pães como alimentos ultraprocessados. Assim, foi estimada a contribuição calórica do pão francês em nossa população que foi incorporado ao consumo calórico do grupo dos alimentos processados e os demais pães mantidos no grupo dos alimentos ultraprocessados.		Pão francês: Grupo 2
			Demais pães: Grupo 3
Pão doce/Pão Caseiro			Grupo 3
Pão Integral/ Centeio			Grupo 3
Pão de queijo			Grupo 3
Bolo simples (sem recheio)	O bolo simples poderia ser classificado tanto no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados caso fosse preparado em casa quanto como alimentos ultraprocessados, caso fosse fabricado pela indústria. Dessa forma, concluiu-se que o consumo mais comum provavelmente seria de bolos preparados em casa e o mesmo foi classificado no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.		Grupo 1
Bolo recheado/Torta/Pavê [Cuca]			Grupo 3
Biscoito salgado (tipo água e sal e outros)			Grupo 3
Biscoito doce	Com recheio Sem recheio		Grupo 3

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Pães, Cereais e Tubérculos		
Polenta/Angu/Pirão	A polenta/angu/pirão foi considerada como uma preparação culinária e assim não seria possível desmembrá-la em alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados. Assim, concluiu-se que esses alimentos seriam classificados no grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Batata inglesa cozida/Batata ensopada/purê		Grupo 1
Mandioca [Aipim] /Inhame/Cará, Banana da terra cozida/Batata doce cozida		Grupo 1
Batata frita/Mandioca frita/Banana frita/ Polenta frita/batata doce frita	Segundo as orientações para o preenchimento do QFA, poderia ser considerado os alimentos preparados de forma caseira ou industrializados. Dessa forma, concluiu-se que o consumo mais comum provavelmente seria de preparações caseiras e os alimentos foram classificados no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Frutas		
Laranja/Mexerica/Tangerina/Pokan [Bergamota]		Grupo 1
Banana		Grupo 1
Mamão/Papaia		Grupo 1
Maçã/Pêra		Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento		Discussão com especialistas	Classificação Final
Frutas			
Melancia			Grupo 1
Melão			Grupo 1
Abacaxi			Grupo 1
Abacate			Grupo 1
Manga			Grupo 1
Uva			Grupo 1
Goiaba			Grupo 1
Morango			Grupo 1
Pêssego/Ameixa/Kiwi/Caju/Cajá/Nectarina			Grupo 1
Caqui/Jaca/Pinha/Fruta do conde			Grupo 1
Salada de frutas	-Com açúcar ou complementos -Sem açúcar ou complementos	A salada de frutas com açúcar ou complementos deve ser classificada no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados e a salada de frutas sem açúcar ou complementos no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados. Dessa forma, concluiu-se que a salada de frutas seria classificada no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Verduras, Legumes e Leguminosas		
Alface		Grupo 1
Couve/espinafre refogado	A couve/ espinafre refogado foram considerados como uma preparação culinária e assim não seria possível desmembrá-la em alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados. Assim, concluiu-se que esses alimentos seriam classificados no grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Repolho		Grupo 1
Chicória/Agrião/Rúcula/ Couve crua/ Almeirão/ Escarola/ Acelga crua/ Espinafre cru		Grupo 1
Tomate		Grupo 1
Abóbora [moranga]		Grupo 1
Abobrinha (italiana)/Chuchu/berinjela)		Grupo 1
Vagem		Grupo 1
Quiabo		Grupo 1
Cebola		Grupo 1
Alho		Grupo 1
Cenoura		Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Verduras, Legumes e Leguminosas		
Beterraba		Grupo 1
Couve-flor		Grupo 1
Brócolis		Grupo 1
Milho Verde	O manual do QFA não especifica se o milho era em espiga ou enlatado. Discutiu-se e optou-se por considerá-lo como enlatado e classificá-lo como alimento processado.	Grupo 2
Feijão (preto, vermelho, branco, de corda, etc.)		Grupo 1
Feijoada/Feijão tropeiro	Feijoada/Feijão tropeiro foram considerados como uma preparação culinária e assim não seria possível desmembrá-la em alimentos não processados ou minimamente processados, ingredientes culinários processados e ultraprocessados. Assim, concluiu-se que esses alimentos seriam classificados no grupo alimentos não processados ou minimamente processados, e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Lentilha/Grão de bico/Ervilha		Grupo 1
Nozes/castanha de caju/castanha do Pará/Amendoim/Amêndoas/ Pistache		Grupo 1
Ovos, Carnes, Leite e derivados		
Ovo cozido/Pochê		Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento		Discussão com especialistas	Classificação Final
Ovos, Carnes, Leite e derivados			
Ovo frito/ omelete / mexido		Ovo frito/ omelete / mexido foram considerados como uma preparação culinária e assim não seria possível desmembrá-la em alimentos não processados ou minimamente processados, ingredientes culinários processados. Assim, concluiu-se que esses alimentos seriam classificados no grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Maionese	- Light - Comum		Grupo 3
Leite	-Desnatado -Semidesnatado -Integral - De soja	Todos os tipos de leite pertencem ao grupo de alimentos não processados ou minimamente processados, exceto o leite de soja que pertence ao grupo dos alimentos processados. Porém devido ao consumo muito pequeno de leite de soja, concluiu-se que o leite seria classificado no grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Iogurte	-Light -Normal	O iogurte foi considerado como alimento ultraprocessado devido a maior possibilidade de consumi-lo dessa forma, quando comparado aos iogurtes caseiros.	Grupo 3
Queijos Brancos (Minas frescal/ Ricota/ Cottage/muçarela de búfala)			Grupo 2
Queijos Amarelos (Minas padrão/ Muçarela/ Prato/Cheddar/Canastra processado tipo polenghi, etc.)			Grupo 2
Requeijão	-Light -Normal		Grupo 3
Margarina/creme vegetal			Grupo 3

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Ovos, Carnes, Leite e derivados		
Manteiga	No grupo das carnes foi discutido que as mesmas não eram consumidas na sua forma não processados. Para o seu consumo era necessário no mínimo o preparo com sal e óleo. Assim, chegou se a conclusão de que esses alimentos pertenciam aos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Fígado/Miúdos		Grupo 1
Bucho/dobradinha		Grupo 1
Carne de boi com osso (Mocotó/Costela/Rabo)		Grupo 1
Carne de boi sem osso (bife, carne moída, carne ensopada)		Grupo 1
Carne de porco		Grupo 1
Peito de frango/Chester/Peru/etc.		Grupo 1
Frango Frito (Outras partes)		Grupo 1
Frango cozido (Outras partes)		Grupo 1
Ovos, Carnes, Leite e derivados		
Linguiça/ Chouriço [Salsichão]		Grupo 3
Hambúrguer (bife)		Grupo 3
Frios light (blanquet/Peito de peru/Peito de chester)		Grupo 3

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

2016/Segunda-feira

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Presunto/Mortadela/Copa/Salame/Patê /etc		Grupo 3
Bacon/Toucinho/Torresmo		Grupo 2
Peixe cozido [moqueca capixaba] / peixe assado/ensopado/grelhado	Os peixes de uma forma geral foram considerados como uma preparação culinária e assim não seria possível desmembrá-la em alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados. Assim, concluiu-se que esses alimentos seriam classificados no grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados	Grupo 1
Peixe frito		Grupo 1
Sardinha/Atum		Grupo 2
Camarão/mariscos	Em relação ao camarão, mariscos, caranguejo e siri foi discutido que esses alimentos não eram consumidos na sua forma não processados. Para o seu consumo era necessário o preparo com sal ou óleo. Assim, chegou se a conclusão de que esses alimentos pertenciam aos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Caranguejo/Siri		Grupo 1
Massas e outras preparações		
Pizza		Grupo 3
Macarrão (canelone, lasanha, ravióli, [tortei])	O macarrão foi considerado como uma preparação culinária e foi classificado como alimento pertencente ao grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Macarrão instantâneo		Grupo 3
Salgados assados (Esfirra/ Empada/ Empanada /Pastel de forno/etc.)		Grupo 3

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Massas e outras preparações		
Salgados fritos (quibe/pastel/ coxinha)		Grupo 3
Acarajé		Grupo 3
Cachorro-quente		Grupo 3
Pipoca	Foi discutido que se fosse considerada a pipoca de micro-ondas deveria classificá-la no grupo de alimentos ultraprocessados e se fosse considerada pipoca de panela seria considerada como pertencente ao grupo de alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados. Optou-se por classifica-la no grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Estrogonofe	O estrogonofe foi considerado como uma preparação culinária e foi classificado como alimento pertencente ao grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Comida baiana (Vatapá /caruru/moqueca de peixe)	A comida baiana foi considerada como uma preparação culinária e foi classificado como alimento pertencente ao grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Comida japonesa (sushi/sashimi, tofu/yakisoba)	Em relação a comida japonesa, discutiu-se que sushi/ sashimi seria classificado no grupo de alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados. Já o tofu/ yakisoba seriam classificados no grupo dos alimentos ultraprocessados. Assim, foi necessário realizar análise de sensibilidade e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Optou-se por classificá-la no grupo dos alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento	Discussão com especialistas	Classificação Final
Massas e outras preparações		
Sopa de legumes	A sopa de legumes foi considerada uma preparação culinária e foi classificada como pertencente ao grupo alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados.	Grupo 1
Sopa instantânea		Grupo 3
Doces		
Sorvete cremoso		Grupo 3
Picolé de frutas		Grupo 3
Caramelo/bala		Grupo 3
Gelatina		Grupo 3
Chocolate em pó/ Achocolatado em pó/ Cappuccino		Grupo 3
Chocolate em barra/Bombom, Brigadeiro [Negrinho], Doce de leite/ Docinho de festa		Grupo 3
Pudim/Doce à base de leite/Mousse		Grupo 3

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento		Discussão com especialistas	Classificação Final
Doces			
Doce de Fruta [chimia], Geleia		Neste item foram levantadas dúvidas entre os pesquisadores, uma vez que para classificar o doce de Fruta [chimia] e geleia como pertencentes aos grupos de alimentos processados ou alimentos ultraprocessados seria necessário saber se na sua composição havia presença de outros componentes utilizados pela indústria, além da fruta e do açúcar. Assim, foi necessário realizar análise de sensibilidade e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Optou-se por classificá-la no grupo dos alimentos ultraprocessados	Grupo 3
Mel/Melado			Grupo 1
Barra de cereais			Grupo 3
Bebidas			
Refrigerante	-Diet/light -Normal		Grupo 3
Café	-Com açúcar -Sem açúcar -Com adoçante		Grupo 1
Suco Natural	Com açúcar -Sem açúcar -Com adoçante		Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)

Quadro 2 (cont.): Método de classificação dos alimentos presentes no Questionário de Frequência Alimentar (ELSA Brasil, 2008-2010) segundo a NOVA

Alimento		Discussão com especialistas	Classificação Final
Bebidas			
Suco Artificial	Com açúcar -Sem açúcar -Com adoçante		Grupo 3
Chá/ mate	-Com açúcar -Sem açúcar -Com adoçante		Grupo 1
Chimarrão			Grupo 1
Cerveja			Grupo 2
Vinho	-Tinto -Branco		Grupo 2
Bebidas alcoólicas destiladas (cachaça, whisky, vodca)			Grupo 3
Água de Coco			Grupo 1

Grupo 1: alimentos não processados ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2: alimentos processados; Grupo 3: alimentos ultraprocessados. Adaptado de Simões (2018)