

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



Patricia de Oliveira da Silva Scaranni

**Consumo de alimentos ultraprocessados e seus efeitos sobre os lipídios plasmáticos e a pressão arterial. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Rio de Janeiro

2020

Patricia de Oliveira da Silva Scaranni

**Consumo de alimentos ultraprocessados e seus efeitos sobre os lipídios plasmáticos e a pressão arterial. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Maria de Jesus Mendes da Fonseca

Coorientadora: Leticia de Oliveira Cardoso

Rio de Janeiro

2020

**Consumption of ultra-processed foods and their effects on plasma lipids and blood pressure. Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)**

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

S586c Scaranni, Patricia de Oliveira da Silva.  
Consumo de alimentos ultraprocessados e seus efeitos sobre os lipídios plasmáticos e a pressão arterial. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Patricia de Oliveira da Silva Scaranni. -- 2020.  
161 f. : il. ; tab.

Orientadora: Maria de Jesus Mendes da Fonseca.  
Coorientadora: Leticia de Oliveira Cardoso.  
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Alimentos Industrializados. 2. Lipídeos - sangue. 3. Lipídeos - análise. 4. Pressão Arterial. 5. Estudos Longitudinais. 6. Comportamento Alimentar. 7. Saúde do Adulto. I. Título.

CDD – 23.ed. – 363.192

Patricia de Oliveira da Silva Scaranni

**Consumo de alimentos ultraprocessados e seus efeitos sobre os lipídios plasmáticos e a pressão arterial. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia geral.

Aprovada em: 05 de Agosto de 2020

Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela Silva Canella  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof.<sup>a</sup> Dra. Annie Seixas Bello Moreira  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. José Geraldo Mill  
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof.<sup>a</sup> Dra. Aline Araújo Nobre  
Programa de Computação Científica/Fundação Oswaldo Cruz

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria de Jesus Mendes da Fonseca (Orientadora)  
Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz

Prof.<sup>a</sup> Dra. Leticia de Oliveira Cardoso (Coorientadora)  
Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2020

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que achou graça aos meus olhos e enxergou meus estudos como alvo de sua promessa, que não só a fez como foi fiel para cumpri-la. Agradeço à minha família por contribuir com meu rendimento. Ao meu marido Vinicius. Ao papai Ailton que me abençoava com almoço fresquinho para eu não precisar parar de ler, escrever ou rodar as análises. À mamãe Luzinete pelas orações mesmo com suas limitações e à minha irmã Priscila pela admiração e confiança. Aos cãozinhos da casa, Poli e Russo pela companhia de todos os dias principalmente nos momentos de solidão dos estudos. Aos demais membros da família Oliveira que sempre torceram por mim.

À minha orientadora Maria de Jesus Mendes da Fonseca pela disponibilidade, compreensão incondicional e apoio mesmo quando estava enrolada com as coisas. Obrigada pelo aprendizado há seis anos, por continuar me surpreendendo com tanto conhecimento e por ter acreditado em mim quando nem eu mesma acreditava. À minha coorientadora Leticia de Oliveira Cardoso pelo aprendizado e pelas grandes ideias e sugestões que fizeram com que eu crescesse e amadurecesse.

Ao ELSA-Brasil que me proporcionou a oportunidade de vivenciar uma prática de pesquisa espetacular. Pude ter acesso a toda a estrutura do maior estudo longitudinal da América Latina e me sinto privilegiada. Conheci pessoas novas altamente capacitadas. Tudo o que aprendi levarei por toda a vida. À Valéria e ao Max pela disponibilidade. À Rosane Griep pela confiança. A todos os professores que participaram da minha formação, em especial à professora Odaléia pelo apoio, preocupação e confiança. Às queridas Elsetes com as quais tive a oportunidade de conviver no ELSA e que me proporcionaram grande aprendizado e com quem fiz boa amizade. À Joanna pela ajuda de sempre com o R e com as variáveis. À Thaís pela tradução. À Mônica Brochini por nossas longas conversas de muita empatia. Ao Chico Pedra pelos bons conselhos desde a minha adolescência para que eu obtivesse êxito na minha jornada, enxergando o que eu ainda não era capaz de enxergar.

Ao meu velho e parceiro notebook que aguentou a barra nesses quatro anos de muito trabalho. Às amigas “rochetes” que sempre acreditaram no meu progresso. À ENSP por custear meus estudos durante um período que foi abalado por todas as tormentas possíveis e imagináveis dos últimos tempos.

Tão boa é a sabedoria como a herança, e dela tiram proveito os que vêm o sol.  
Porque a sabedoria serve de defesa, como de defesa serve o dinheiro; mas a excelência do  
conhecimento é que a sabedoria dá vida ao seu possuidor.

Eclesiastes 7:11,12

## RESUMO

Este estudo avaliou os efeitos do consumo dos alimentos ultraprocessados (AUP) em parâmetros da saúde cardiovascular. No artigo 1, estudamos as mudanças nos lipídios plasmáticos e a incidência de dislipidemias segundo sexo associadas ao consumo dos AUP ao longo de 3,8 anos de seguimento. No artigo 2, analisamos a relação entre os AUP e alterações na pressão arterial (PA) e a incidência de hipertensão arterial. Foram analisados os dados da linha de base (2008-2010) e da primeira visita de acompanhamento (2012-2014) de participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Um Questionário de Frequência Alimentar aplicado na linha de base foi utilizado para avaliar o consumo alimentar e identificar os AUP segundo a NOVA, classificação de alimentos quanto à extensão e ao propósito do processamento industrial. O percentual calórico proveniente de AUP em relação à ingestão calórica diária foi calculado e categorizado em tercís de consumo. Os lipídios sanguíneos analisados foram LDL-c, HDL-c e triglicerídeos e, a partir destes, foram estudadas as dislipidemias: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e baixo-HDL-c. As PA sistólica e diastólica foram aferidas e a partir delas foi identificada a hipertensão arterial. Foi utilizado modelo linear de efeito misto para estimar a associação entre consumo de AUP e mudanças nos níveis de lipídios plasmáticos e de PA e modelo logístico de efeitos mistos para as estimativas de incidência de dislipidemias e de hipertensão arterial. Em média, cerca de 25% das calorias ingeridas diariamente em relação à energia total foram provenientes de AUP. Observou-se que o consumo elevado de AUP se associou à redução de 1,08 mg/dL nos níveis de HDL-c em homens no seguimento. O risco foi ainda maior se consideramos apenas os indivíduos com excesso de peso ( $\beta=-1,35$ ; IC95%: -2,65;-0,05). Evidenciou-se associação entre o alto consumo de AUP e aumento da PA diastólica em 0,48 mmHg e do risco de hipertensão em 23%. Em ambos os trabalhos, evidenciamos a questão do estado nutricional como mediador. Nossos resultados corroboram as recomendações já apresentadas no Guia Alimentar para a População Brasileira que aponta a necessidade de redução dos AUP e dão suporte para novas políticas que visem a melhorar a saúde da população, especialmente a prevenção de dislipidemias e hipertensão arterial.

Palavras-chave: alimentos ultraprocessados, lipídios plasmáticos, pressão arterial, estudos longitudinais.

## ABSTRACT

This study evaluated the effects of consumption of ultra-processed foods (UPF) on cardiovascular health parameters. In article 1, we studied changes in plasma lipids and the incidence of dyslipidemia associated with the consumption of UPFs over 3.8 years of follow-up. In article 2 we analyzed the relationship between AUP and changes in blood pressure (BP) and the incidence of arterial hypertension. Baseline data (2008-2010) and the first follow-up visit (2012-2014) of participants in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil) were analyzed. A Frequency Questionnaire Food Frequency applied in the baseline was used to assess food consumption and identify UPFs according to NOVA, food classification regarding the extent and purpose of industrial processing. The caloric percentage from UPF in relation to daily caloric intake was calculated and categorized into consumption tertiles. The blood lipids analyzed were LDL-c, HDL-c and triglycerides and, from these, dyslipidemias were studied: isolated hypercholesterolemia, isolated hypertriglyceridemia, mixed hyperlipidemia and low HDL-c. Systolic and diastolic BP were measured and arterial hypertension was identified from them. A linear mixed effect model was used to estimate the association between UPF consumption and changes in plasma lipid and BP levels and a mixed effects logistic model to estimate the incidence of dyslipidemia and arterial hypertension. On average, about 25% of calories ingested daily came from UPF. It was observed that the high consumption of UPF was associated with a reduction of 1.08 mg / dL in HDL-c levels in men in the follow-up. The risk was even greater if we considered only overweight individuals ( $\beta = -1.35$ ; 95% CI: -2.65; -0.05). There was an association between high consumption of UPF and increase in diastolic BP by 0.48 mmHg and risk of hypertension by 23%. In both studies, we highlighted the issue of nutritional status as a mediator. Our results corroborate the recommendations already presented in the Food Guide for the Brazilian Population, which points out the need to reduce UPF and support new policies aimed at improving the health of the population, especially the prevention of dyslipidemia and hypertension.

Key-words: ultraprocess foods, plasma lipids, blood pressure, longitudinal studies.



## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **REFERENCIAL TEÓRICO**

Figura 1: Evolução temporal do processamento industrial global

Figura 2: Composição molecular dos triglicerídeos

Figura 3: Estrutura química do colesterol

Quadro 1: Evolução econômica da indústria de alimentos no Brasil de 2014 a 2019

Quadro 2: Tipos de alimentos segundo a classificação de alimentos de 2010, objetivo de processamento e exemplos

Quadro 3: Tipos de alimentos segundo a NOVA de 2016, objetivo de processamento e exemplos

Quadro 4: Valores de referência de lipídios plasmáticos em adultos maiores de 20 anos

Quadro 5: Recomendações de consumo de macronutrientes, colesterol, sódio, frutas e vegetais e fibras da OMS

Quadro 6: Recomendações de consumo de macronutrientes, colesterol, sódio, frutas e vegetais e fibras da OMS

Quadro 7: Modificações no estilo de vida, sua magnitude de efeito e nível de evidência segundo a European Society of Cardiology(ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)

Quadro 8: Classificação da pressão arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Quadro 9: Alimentos/bebidas considerados como ultraprocessados no ELSA-Brasil

Figura 4: Distribuição da variável percentual de contribuição calórica dos AUP em relação à caloria total ingerida/dia (ELSA-Brasil, n=15105)

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

Tabela 1: Lipídios plasmáticos e variáveis socioedemográficas da população estudada segundo consumo de alimentos ultraprocessados em homens e mulheres. ELSA-Brasil

Tabela 2: Principais variáveis alimentares relacionadas às dislipidemias segundo consumo de alimentos ultraprocessados em homens e mulheres ELSA-Brasil

Tabela 3: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e mudanças nos lipídios plasmáticos após quatro anos de seguimento em homens e mulheres. ELSA-Brasil

Tabela 4: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e incidência de dislipidemia após quatro anos de seguimento em homens e mulheres. ELSA-Brasil

Tabela 5: Análises de sensibilidade para o HDL-c em homens

#### Material Suplementar

Tabela 1A: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e mudanças nos lipídios plasmáticos em homens e mulheres. ELSA-Brasil: Análise para HDL-c considerando o uso de hipolipemiantes no ajuste do modelo 3

Tabela 2A: Análises de sensibilidade para o HDL-c em homens: Análise para HDL-c considerando o uso de medicamentos hipolipemiantes no ajuste do modelo 3

Tabela 3A: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e incidência de dislipidemia em homens e mulheres. ELSA-Brasil: Análise de baixo-HDL-c considerando o uso de hipolipemiantes no ajuste do modelo 3

### ARTIGO 2

Tabela 1: Características da população segundo consumo de alimentos ultraprocessados. ELSA-Brasil, baseline (2008-2010)

Tabela 2: Pressão arterial sistólica, diastólica e variáveis relacionadas à dieta. ELSA-Brasil

Tabela 3: Mudanças na PAS e PAD e incidência de hipertensão arterial após quatro anos de seguimento segundo consumo de alimentos ultraprocessados. ELSA-Brasil

Tabela 4: Análises de sensibilidade adicionando variáveis de ajuste. ELSA-Brasil

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIA	Associação Brasileira das Indústrias de Alimentos
ABIMAPI	Associação Brasileira das Indústrias de Biscoitos, Massas Alimentícias e Bolos Industrializados
ABIR	Associação Brasileira das Indústrias de Refrigerantes e de Bebidas Não Alcoólicas
AIC	Akaike informationn criterion
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUP	Alimentos ultraprocessados
BP	Bisfenol
BPA	Bisfenol A
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CETP	Proteína de transferência de colesterol esterificado
CI	Centros de Investigação
CMC	Carboximetilcelulose
CP	Consultas públicas
DALYs	Disability Adjusted Life Years
DASH	The Dietary Approaches to Stop Hypertension diet
DCNT	Doenças crônicas não-transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DHA	Ácido docosahexaenóico
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ERF	Escore de Risco de Framingham
GGALI	Gestão da Gerência Geral de Alimentos
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HEALS	The Health Effects of Arsenic Longitudinal Study
HMG CoA	Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HR	Hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICC	Coeficiente de correlação intraclasse

IDL-c	Lipoproteína de densidade intermediária
IMC	Índice de massa corporal
IN	Instruções Normativas
ITAL	Instituto de Tecnologia de Alimentos
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lipase lipoprotéica
MORGEN	The Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands Study
MSG	Monosodium glutamate (glutamato monossódico)
MUFA	Ácidos graxos monoinsaturados
NADPH	Nicotinamida-adeninucleotídeo-fosfato-oxidase
NCD-RisC	Non-communicable diseases Risk Factor Collaboration
NDNS	National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme
NDSR	Sistema de Dados de Nutrição para Pesquisa
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHNS	National Health and nutrition survey
OMS	Organização Mundial da Saúde
P-80	Polissorbato-80
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PYY	Peptídio YY
PIB	Produto interno bruto
PNDA	Programa Nacional de Defensivos Agrícolas
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PON1	Paraoxonase 1
PUFA	Ácidos graxos poliinsaturados
QFA	Questionário de frequência alimentar
R24h	Recordatório de 24 horas
RDC	Resoluções da Diretoria Colegiada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGL	Triglicerídeos

TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
UHT	Ultra high temperature
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
2.1	PROCESSAMENTO INDUSTRIAL: DOS ALIMENTOS <i>IN NATURA</i> AOS ULTRAPROCESSADOS.....	17
2.2	OS EFEITOS NEGATIVOS DO PROCESSAMENTO NA SAÚDE E NO AMBIENTE .....	30
2.3	CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS NO BRASIL E NO MUNDO .....	36
2.4	POLÍTICAS E AÇÕES DE PROMOÇÃO DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL .	39
2.5	METABOLISMO LIPÍDICO E RISCO CARDIOVASCULAR .....	44
2.6	DISLIPIDEMIAS E CONSUMO ALIMENTAR.....	50
2.7	CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E EFEITOS NOS LIPÍDIOS PLASMÁTICOS .....	60
2.8	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA NO BRASIL E NO MUNDO.....	63
2.9	CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL .....	67
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>70</b>
4.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO E DELINEAMENTO.....	70
4.2	GARANTIA DE QUALIDADE .....	71
4.3	VARIÁVEIS DOS ESTUDOS .....	72
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	80
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>83</b>

5.1	ARTIGO 1.....	83
5.2	ARTIGO 2.....	112
6	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>132</b>
7	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>135</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>137</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Reconhecidamente, a alimentação está relacionada à saúde (JAKOBSEN et al., 2009; RIBEIRO et al., 2018; SATIJA; HU, 2018). Como nunca antes, dietas inadequadas causam mais mortes do que qualquer outro fator de risco como tabagismo, álcool, poluição atmosférica, dentre outros (AFSHIN et al., 2019). No mundo, 11 milhões de óbitos e 255 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (do inglês, Disability Adjusted Life Years - DALYs) foram atribuíveis aos riscos alimentares em 2017, com destaque para a alta ingestão de sódio e baixa ingestão de grãos integrais e de frutas (AFSHIN et al., 2019).

Planos de ações estratégicas globais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013) e nacionais (BRASIL, 2011) apontam a alimentação inadequada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013) de obesidade e de outras doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) e incentivam melhores hábitos alimentares.

Globalmente, a obesidade subiu de 3,2% em 1975 para 10,8% em 2014 em homens e de 6,4% para 14,9% em mulheres (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016). Dados nacionais recentes evidenciam que entre 2006 e 2018 a prevalência de obesidade aumentou de 11,8% para 19,8%, representando um incremento preocupante de 67,8% (BRASIL, 2019a). Ao mesmo tempo, as DCNT foram responsáveis por 57 milhões de óbitos no mundo em 2016, o que representa 71% de todas as mortes, com destaque para as doenças cardiovasculares (DCV) que contribuíram com 17,9 milhões de mortes (44%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). No Brasil, neste mesmo ano, as DCNT foram responsáveis por 74% do total das mortes destacando-se também as DCV (28%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b).

Paralelamente, o consumo de alimentos ultraprocessados (AUP), formulações industriais de composição nutricional desfavorável, feitas a partir de matérias-primas de custo mais baixo, tem crescido rapidamente no mundo, substituindo padrões alimentares saudáveis e sustentáveis, com repercussões sobre a saúde, a cultura e o ambiente (MARTINS et al., 2013).

Estudos seccionais e longitudinais têm mostrado que o consumo elevado de AUP em adultos está associado a vários desfechos cardiovasculares, com destaque para as dislipidemias (LAVIGNE-ROBICHAUD et al., 2017) e a hipertensão arterial (MENDONÇA



et al., 2016b), focos desta tese. Ainda não está claro se tais associações podem ser atribuídas somente ao conteúdo inadequado de nutrientes desses produtos ou ao processamento em si, que inclui o uso de compostos nocivos à saúde como aditivos artificiais, agentes plastificantes e contaminantes neoformados (MONTEIRO, 2009; POTI; BRAGA; QIN, 2017; BUCKLEY et al., 2019; LASTER; FRAME, 2019; SROUR et al., 2019). Por isso, muitos achados, bem como seus mecanismos causais, ainda são empíricas, carecendo-se de estudos. Apesar disso, o consumo de produtos alimentares industrializados tem sido incentivado pela indústria, pelos meios de comunicação, pelas pesquisas financiadas por corporações e, sobretudo, pela permissividade da legislação, tornando as questões alimentares mais complexas do que já são (NESTLE, 2019).

As dislipidemias e a hipertensão arterial são importantes fatores de risco para o desenvolvimento das DCV. Não obstante, elas podem ser prevenidas e tratadas através de uma alimentação adequada e de outras mudanças no estilo de vida. Dentre os lipídios plasmáticos, a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), em sua forma oxidada, é a mais fortemente associada ao advento da aterosclerose, embora altos níveis de triglicerídeos (TGL) e baixos de HDL-c também apresentem contribuição relevante para o desenvolvimento desta doença (XAVIER et al., 2013). De igual forma, altos níveis pressóricos sabidamente estão relacionados ao consumo de sódio em excesso. Os AUP contribuem com cerca de 80% de sódio dietético em países de alta renda e estão se tornando também proeminentes em países de baixa e média renda (FARRAND et al., 2017). No Brasil, os dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009 mostram que a maior parte do sódio disponível para consumo, a saber, 74,4%, ainda provém do sal de cozinha e de condimentos à base de sal. Essa estimativa, no entanto, foi resultado de um decréscimo de 1,8% em relação à POF 2002-2003, ao passo que a proporção de alimentos processados com adição de sal e dos pratos prontos aumentou (SARNO et al., 2013). Além disso, o aumento das quantidades *per capita* médias adquiridas dos alimentos preparados e das misturas industriais evidenciado pela POF 2017-2018 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020) em relação às POF anteriores, ratifica o início de um novo cenário em que o sódio proveniente dos AUP recebe maior importância no país.

Trabalho realizado no Reino Unido mostrou que são esperados 175.000 óbitos por DCV em 2030 nesse país, mas se o consumo de alimentos processados e ultraprocessados fosse reduzido à metade, esse número cairia para 22.055 óbitos (IC95% 10.705-34.625). Se ainda, as ingestões de sódio e de gorduras nocivas fossem reduzidas aos baixos níveis

encontrados nos alimentos *in natura* ou minimamente processados poderiam ser evitados aproximadamente 14.235 (IC95%: 6.680-22.525) e 7.820 (IC95% 4.025-12.100) óbitos por doença arterial coronariana e por acidente vascular cerebral, respectivamente, compreendendo quase 13% de redução na mortalidade (MOREIRA et al., 2015).

Atualmente, algumas políticas, diretrizes e iniciativas têm levantado a questão do processamento, como o Guia Alimentar para a População Brasileira, desestimulando o consumo dos AUP. No entanto, outras estratégias, sobretudo no campo fiscal, de regulação e de controle ainda precisam ser implementadas. Para isso, mais estudos precisam evidenciar os malefícios do consumo de AUP. Neste contexto, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), coorte prospectiva multicêntrica constituída por 15.105 servidores voluntários de seis instituições públicas brasileiras, de 35 a 74 anos, busca contribuir com informações relevantes sobre o desenvolvimento de DCNT, particularmente DCV e diabetes, o que inclui questões relacionadas aos hábitos alimentares (AQUINO et al., 2012).

O objetivo desse trabalho é analisar os efeitos do consumo dos AUP nas mudanças nos lipídios plasmáticos e na pressão arterial bem como nas incidências de dislipidemias e hipertensão.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 PROCESSAMENTO INDUSTRIAL: DOS ALIMENTOS *IN NATURA* AOS ULTRAPROCESSADOS

O processamento industrial de alimentos consiste na utilização de processos físicos, químicos e biológicos que visam a transformar o alimento tal como veio da natureza em produtos alimentícios (POTI et al., 2015).

As etapas do processamento industrial são: o beneficiamento (manobras preliminares de higienização e separação de partes não comestíveis), a elaboração (trituração, extração, uso de aditivos, salga, refinamento, fermentação etc), a preservação/conservação (pausteurização, ultra high temperature – UHT) e o armazenamento (EVANGELISTA, 2008).

O processamento industrial de alimentos possui uma diversidade de objetivos atrelados a uma extensão ao qual são submetidos. Menores graus geralmente são benéficos aos indivíduos, pois proporcionam melhora da adequação para o consumo e ao mesmo tempo mantém o gênero alimentício o mais próximo do seu estado natural. Exemplos são: retirada de partes não comestíveis, torragem de grãos e a pasteurização para conferir segurança microbiológica e melhor conservação de alguns gêneros alimentícios.

No entanto, há também objetivos que possuem um caráter puramente comercial e, apesar de serem muitas vezes considerados como benéficos por muitos, não visam à saúde, como a prontidão/facilidade de consumo, a hiperpalatabilidade e o aumento da vida útil proporcionados pelo uso de aditivos (POPKIN; REARDON, 2018). Tais objetivos estão relacionados a um maior grau de processamento industrial, o chamado de ultraprocessamento. Este é caracterizado por uma maior extensão do próprio processo em si, no sentido de incluir mais etapas nas quais mais ingredientes são adicionados, distanciando os alimentos de sua apresentação natural para alcançar os propósitos da indústria alimentar (MONTEIRO et al., 2013). Assim, várias formas de processamento são benéficas. O grande problema se dá quando este se estende ao ultraprocessamento cujo resultado são produtos mais sedutores e aptos para substituir alimentos *in natura* ou minimamente processados, como frutas, legumes e mesmo a água (MONTEIRO et al., 2016).

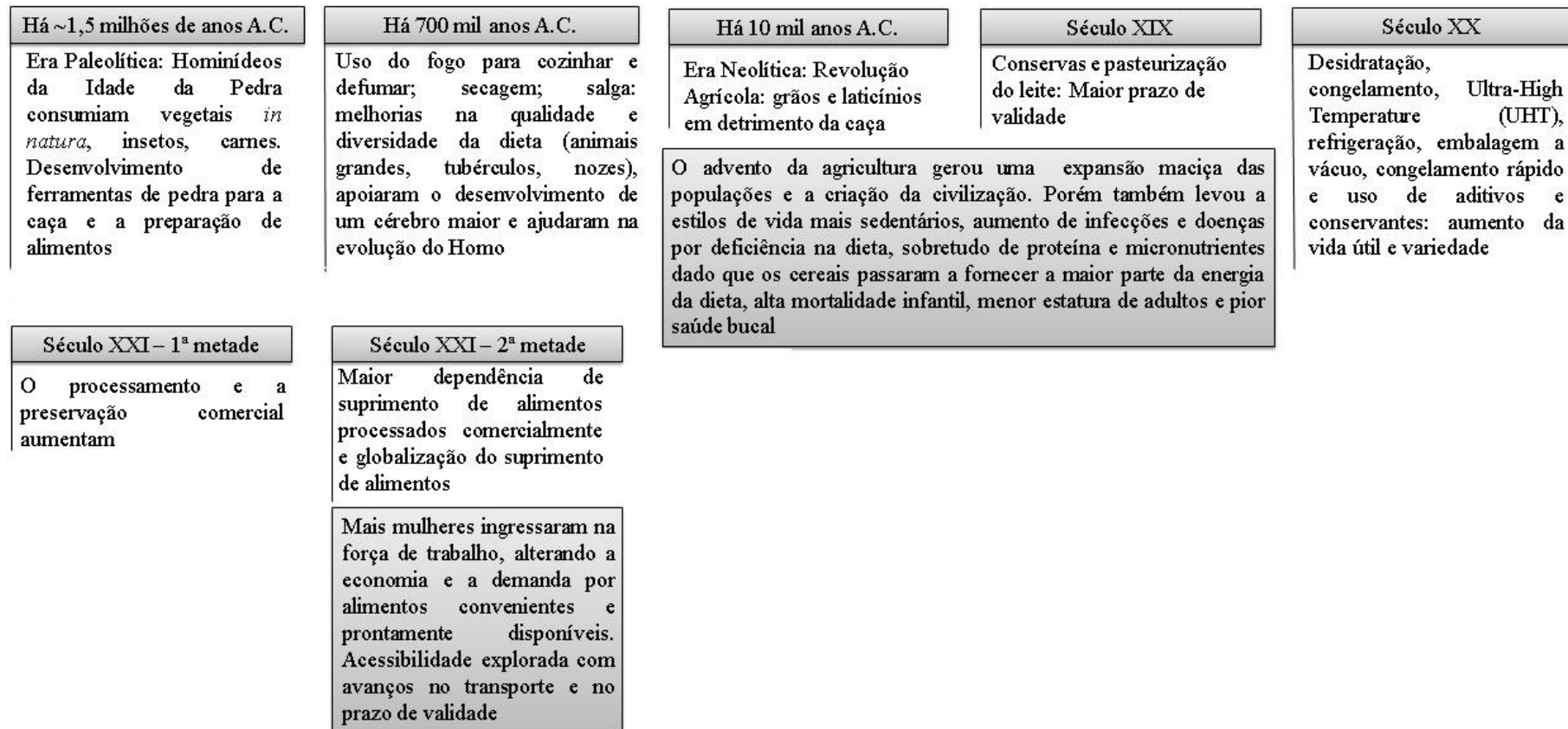
O ultraprocessamento é realizado por grandes e poderosas empresas transnacionais que focalizam seu marketing no indivíduo e em sua dificuldade de administrar o tempo para

planejar suas refeições (JUUL; HEMMINGSSON, 2015; MONTEIRO et al., 2011). Recentemente, Souza *et al* (2020) estudaram as motivações para a escolha de alimentos considerando a extensão e o propósito de processamento industrial e observaram que o apelo sensorial (cheiro e sabor), o baixo custo e a conveniência, atributos dos AUP, foram os principais determinantes do consumo, enquanto que a preocupação ética, a familiaridade e a saúde eram menos importantes.

A concorrência gerada pela globalização e a busca por produtos que satisfaçam consumidores cujos hábitos alimentares mudaram em favor dos alimentos “rápidos” fizeram com que a indústria de alimentos obtivesse grande êxito e se tornasse a principal força modeladora do sistema alimentar global (MONTEIRO et al., 2012).

Segundo Weaver *et al*(2014), o processamento de alimentos a nível doméstico iniciou-se ainda em tempos pré-históricos pois a agricultura e a criação de animais exigiam a preservação dos alimentos para evitar perdas decorrentes da deterioração e assim sobreviver em tempos de escassez. Os autores também apontam que a técnica de modificar o alimento foi essencial à urbanização e à industrialização. A evolução temporal do processamento de alimentos até à escala industrial pode ser observada na Figura 1.

Figura 1: Evolução temporal do processamento industrial global



Adaptado de Ludwig (2011), Fleury (2012) & Weaver *et al* (2014);

A Revolução Industrial do século XIX permitiu a produção em massa de farinha refinada e de açúcar concentrado, preparando o cenário para o que pode ser chamado de dieta baseada em *commodities*, caracterizada pela tecnologia de extrusão de alimentos, pela petroquímica e pela biotecnologia. Esta era culminou na disseminação generalizada de produtos ultraprocessados, como *fast food* (LUDWIG, 2011).

O Brasil se lançou tardiamente no desenvolvimento da indústria de alimentos, não acompanhando os novos métodos de produção trazidos pela Revolução Industrial iniciada na Europa. Até 1808, não havia aval por parte do governo para produção industrial brasileira, salvo para alguns produtos destinados ao consumo interno. A partir dessa data, houve uma revogação dessa proibição, mas o crescimento da indústria alimentar nacional só se deu de fato e de forma intensa no início do século XX, com 3258 empresas identificadas no primeiro censo de 1907. Após 1930, vários fatores impulsionaram a industrialização do país como o seu próprio ritmo de crescimento econômico, as políticas governamentais de apoio ao desenvolvimento industrial e à substituição de importações, a redução do fluxo de importações gerada pela Segunda Guerra Mundial (1939-1945), o crescimento da urbanização e da renda *per capita*, a melhora da infraestrutura de transportes, de energia e de comunicações, a atração do capital estrangeiro, dentre outros (INSTITUTO DE TECNOLOGIA DE ALIMENTOS, 2010).

No final dos anos 1950, centros nacionais e internacionais de pesquisa agrícola possibilitaram a chamada “Revolução verde” que se caracterizou pelo desenvolvimento de variedades de culturas modernas geneticamente modificadas (ou de alto rendimento), mas também pelo uso de insumos (fertilizantes), de sistemas de irrigação e pela mecanização do trabalho. Este fenômeno teve início nos Estados Unidos e na Europa e se estendeu à América Latina e à Ásia no final de 1960, possibilitando uma grande expansão na produção agrícola de muitos alimentos (EVENSON; GOLLIN, 2003). Dentro da proposta de modernização da agricultura da “Revolução verde”, se deu um marco global importante: o início da utilização em massa de agrotóxicos, substâncias para controle de agentes patogênicos em plantas com potencial dano à saúde. Na década de 1970, implantou-se no Brasil o Programa Nacional de Defensivos Agrícolas (PNDA) que vinculava a utilização dessas substâncias à concessão de créditos agrícolas, sendo o Estado um dos principais incentivadores dessa prática (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018).

A partir da década de 1980, os avanços tecnológicos na agricultura e no processamento industrial, o crescimento dos setores de varejo (restaurantes) e de serviços de alimentação (cadeias de *fast-food*) e a maior capacidade de poder de compra propiciaram mudanças marcantes no sistema alimentar global (POPKIN, 2015; ZOBEL et al. 2016; POPKIN; REARDON, 2018). Assim, a produção de alimentos começou a mudar em direção a altos níveis de processamento, iniciando nos países de alta renda e se difundindo rapidamente nos países de média e de baixa renda (MONTEIRO et al., 2013). Desde então, o setor de produção de alimentos e bebidas tem crescido progressivamente e tem contribuído de forma importante para a economia do Brasil. Segundo dados da Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação (ABIA), a qual responde por mais de 70% do mercado de alimentos processados no país, em 2014, 85% dos alimentos consumidos no país passaram por algum processamento industrial, contra 70% em 1990 e apenas 56% em 1980 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE ALIMENTOS, 2014).

Dados da ABIA do período 2014-2019 mostram que o faturamento da indústria de alimentos e bebidas tem sido crescente e tem representado quase 10% do produto interno bruto (PIB) brasileiro. Embora o crescimento nominal (percentual em relação aos anos anteriores) tenha caído nos anos 2017 e 2018, em 2019 voltou a subir chegando a um crescimento de 6,7%, em relação a 2018, atingindo um faturamento de R\$ 699,9 bilhões (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS, 2020). Além disso, o Brasil é o segundo maior produtor e exportador de alimentos do mundo e é o terceiro em abastecimento para a população (SANTANA, 2017). O Quadro 1 traz a evolução do faturamento, do crescimento nominal e da participação no PIB de 2014 a 2019.

Quadro 1: Evolução econômica da indústria de alimentos no Brasil de 2014 a 2019

Indústria de alimentos	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Faturamento - R\$ Bilhões	529,9	562,2	614,3	642,6	656,0	699,9
Crescimento nominal - %	-	6,1	9,3	4,6	2,1	6,7
Participação no PIB - %	9,2	9,4	9,8	9,8	9,6	9,7

Adaptado de Associação Brasileira das Indústrias de Alimentos (2020)

No Brasil, os dados das últimas três POF mostraram que os estratos socioeconômicos mais privilegiados se mantêm sendo os maiores consumidores de AUP (MARTINS et al., 2013; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020;), o que também foi observado em estudo com a coorte de Pelotas (RS) (BIELEMANN et al., 2015).

No entanto os estratos de menor renda foram os que sofreram um maior aumento na ingestão desses produtos (MARTINS et al., 2013).

Dado o avanço global no processamento de alimentos, em 2010, Monteiro *et al.*(2010), formularam uma classificação de alimentos baseada na extensão e no propósito do processamento industrial com três grandes grupos: Alimentos *in natura* ou minimamente processados (Grupo 1), Ingredientes culinários processados (Grupo 2) e AUP (Grupo 3). A definição de cada grupo, seus objetivos e os alimentos que o compõe são descritos no Quadro 2.



Quadro 2: Tipos de alimentos segundo a classificação de alimentos de 2010, objetivo de processamento e exemplos

<b>Grupo 1: Alimentos <i>in natura</i> e alimentos minimamente processados</b>	
Definição	Alimentos que após serem retirados da natureza não tenham sofrido alterações industriais ou que sofreram alterações mínimas físicas, como limpeza, remoção de partes não comestíveis, secagem, moagem, torra, pasteurização, refrigeração, redução de gordura, congelamento, acondicionamento, fermentação não alcoólica e outros processos que não envolvam aditivos.
Objetivo	Aumentar a vida útil do alimento <i>in natura</i> ; preservar; facilitar ou diversificar a preparação culinária ou ainda modificar o seu sabor.
Exemplos	Água; chá, café; todos os vegetais inclusive frutas secas não adicionadas de açúcar; sucos de frutas e sucos de frutas pasteurizados e sem adição de açúcar ou outras substâncias; farinhas de mandioca, de milho ou de trigo e macarrão ou massas frescas ou secas feitas com essas farinhas e água; cogumelos frescos ou secos; carnes frescas em geral; leite fresco, pasteurizado, longa vida, em pó, leite fermentado como iogurte simples (sem adição de açúcar ou outra substância); ovos; oleaginosas sem sal ou açúcar, especiarias, ervas frescas ou secas.
<b>Grupo 2: Ingredientes culinários processados ou da indústria alimentar</b>	
Definição	Substâncias derivadas do Grupo 1 ou da natureza consumidas para produzir alimentos culinários e/ou ingredientes da indústria alimentar. Usa processos que mudam radicalmente a natureza dos alimentos originais como pressão, moagem, refinação, hidrogenação, hidrólise e uso de enzimas e aditivos. São usados na preparação de pratos feitos de alimentos <i>in natura</i> ou minimamente processados (grupo 1), e também no desenvolvimento industrial de produtos ultraprocessados (grupo 3, abaixo).
Objetivo	Obter produtos adequados para preparação e cozimento de pratos constituídos por alimentos frescos ou minimamente processados (grupo 1) e também no desenvolvimento industrial de produtos ultraprocessados (grupo 3, abaixo).
Exemplos	<u>Ingredientes culinários</u> : Sal, açúcar, edulcorantes, amidos, farinhas, massas “cruas” e macarrão (farinha e água), óleos, manteiga com/ sem sal, margarina, banha de porco, vinagre. <u>Ingredientes da indústria alimentar</u> : frutose, xarope de milho, lactose, leite e proteínas de soja, gomas, conservantes e aditivos.
<b>Grupo 3: Alimentos ultraprocessados</b>	
Definição	Produtos prontos para consumo/aquecimento fabricados com a adição de alimentos do grupo 2 ao grupo 1. Processos envolvidos incluem salga, adição de açúcar, defumação, enlatamento, uso de conservantes e aditivos, minerais e vitaminas sintéticos e embalagens sofisticadas
Objetivo	Obter produtos duráveis e imitar características organolépticas dos alimentos <i>in natura</i> e/ou disfarçar atributos sensoriais indesejáveis no produto final; conferir longo tempo de prateleira, hiperpalatabilidade, atratividade e conveniência.
Exemplos	Pães, biscoitos, produtos de confeitaria e pastelaria, sorvete, chocolate, barra de cereais, cereais matinais adicionados de açúcar, batata-frita pré-pronta, molhos prontos, queijos, frios, frutas açucaradas/compota, bebidas lácteas, refrigerantes, massas e pizzas congeladas, carne, ave, peixe pré-preparados, cachorro-quente, salsicha, hambúrguer, sopas enlatadas ou desidratadas, carne e peixes salgados em conserva, defumados ou curados, vegetais enlatados em salmoura, peixes enlatados em óleo, fórmulas e comida infantis. Bebidas destiladas: cachaça, uísque, vodka e rum.

Fonte: Monteiro *et al*(2010)

Em geral, com exceção dos alimentos *in natura*, praticamente todos os alimentos são submetidos a algum processamento. Entretanto, esses processos e seus objetivos diferem entre si: os itens minimamente processados resultam de pequenas modificações de um único alimento básico. Já os ingredientes culinários processados ou da indústria são consequência da extração de um componente específico, também de um único alimento básico. Em contraste, os AUP provêm do processamento de vários gêneros alimentícios, contêm pouco ou nenhum alimento *in natura* e exigem pouca ou nenhuma preparação (MONTEIRO et al., 2010).

A sequência de etapas que define o ultraprocessoamento inclui processos como a hidrogenação, a hidrólise e a extrusão, por exemplo, que não permitem equivalência doméstica, dadas as peculiaridades industriais (MONTEIRO et al., 2010).

Em 2016, Monteiro *et al* (2016) atualizaram e revisaram essa classificação, agora chamada de NOVA, um nome e não um acrônimo, a qual classifica os alimentos agora em quatro grandes grupos: Alimentos *in natura* ou minimamente processados (Grupo 1), Ingredientes culinários processados (Grupo 2), Alimentos processados (Grupo 3) e AUP (Grupo 4). A definição de cada grupo, seus objetivos e os alimentos que os compõem, segundo a NOVA, se encontram no Quadro 3.

Na NOVA, o grupo de alimentos *in natura* ou minimamente processados (Grupo 1) mantém a mesma definição. O grupo dos ingredientes culinários (Grupo 2) inclui apenas os elementos utilizados em preparações para tempero ou cozimento como o sal extraído da água do mar ou de minas, o açúcar/melado/rapadura extraídos da cana-de-açúcar ou da beterraba, o mel produzido pelas abelhas e extraído de favos, o amido extraído do milho ou de outra planta, e as gorduras de origem vegetal (óleos de soja, canola, azeite de oliva etc) e de origem animal (manteiga, creme de leite, banha). Ingredientes da indústria alimentar não são mais alocados neste grupo (MONTEIRO et al., 2016).

O grupo dos alimentos processados (Grupo 3), que anteriormente estava inserido junto aos AUP, por sua vez, são produtos fabricados com a adição de sal ou açúcar, e eventualmente óleo, vinagre ou outra substância do grupo dos ingredientes culinários processados, adicionados a um alimento *in natura* ou minimamente processado. Geralmente são compostos por dois ou três ingredientes. Os principais métodos envolvidos no processamento industrial desses alimentos são métodos de preservação e de cocção e, no caso de queijos e de pães, a fermentação não alcoólica (MONTEIRO et al., 2016).

Quadro 3: Tipos de alimentos segundo a NOVA (2016) objetivo de processamento e exemplos

<b>Grupo 1: Alimentos <i>in natura</i> e alimentos minimamente processados</b>	
Definição	Alimentos que após serem retirados da natureza não tenham sofrido alterações industriais ou que sofreram alterações mínimas (limpeza, remoção de partes não comestíveis, secagem, moagem, torra, pasteurização, refrigeração, redução de gordura, congelamento, acondicionamento, fermentação não alcoólica e outros processos) que não envolvam aditivos.
Objetivo	Aumentar a vida útil do alimento <i>in natura</i> ; facilitar ou diversificar a preparação culinária ou ainda modificar o seu sabor;
Exemplos	Água, chá, café; todos os vegetais incluindo frutas secas não adicionada de açúcar; sucos de frutas e sucos de frutas pasteurizados e sem adição de açúcar ou outras substâncias; farinhas de mandioca, de milho ou de trigo e macarrão ou massas frescas ou secas feitas com essas farinhas e água; cogumelos frescos ou secos; carnes em geral; leite pasteurizado, longa vida ou em pó, iogurte (sem açúcar ou outra substância); ovos; oleaginosas sem sal ou açúcar, especiarias, ervas frescas ou secas.
<b>Grupo 2: Ingredientes culinários</b>	
Definição	Substâncias derivadas do Grupo 1 ou da natureza consumidas como itens de preparações culinárias. São ingredientes e não alimento. Os processos envolvidos: prensagem, moagem, pulverização, secagem e refino. Raramente são consumidas isoladamente.
Objetivo	Obter produtos duráveis e que sejam adequados para uso na culinária para temperar e cozinhar alimentos do Grupo 1.
Exemplos	Sal, açúcar, mel, rapadura, óleos vegetais, azeite, manteiga com ou sem sal, banha de porco, creme de leite, vinagre, amido.
<b>Grupo 3: Alimentos processados</b>	
Definição	Produtos prontos para consumo com dois ou três ingredientes fabricados com a adição de alimentos do grupo 2 ao grupo 1.
Objetivo	Aumentar a duração dos alimentos do Grupo 1 ou modificar seu sabor.
Exemplos	Conservas de hortaliças, de cereais ou de leguminosas, castanhas adicionadas de sal ou açúcar, carnes salgadas, peixe conservado em óleo ou água e sal, frutas açucaradas ou em compota (conserva/calda), queijos e pães caseiros (fermentação não-alcoólica). Bebidas obtidas por fermentação alcoólica: vinho, cerveja e cidra.
<b>Grupo 4: Alimentos ultraprocessados</b>	
Definição	Formulações industriais prontas para consumo que contêm pelo menos cinco ingredientes incluindo aditivos como estabilizantes, antioxidantes, aromatizantes, emulsificantes, edulcorantes artificiais, realçadores de sabor além de óleos, gorduras, açúcar, sal. Contêm pouco ou nenhum alimento do Grupo 1, requer pouca ou nenhuma preparação e vêm em embalagens sofisticadas.
Objetivo	Imitar características organolépticas dos alimentos <i>in natura</i> e/ou disfarçar atributos sensoriais indesejáveis no produto final; conferir longo tempo de prateleira, hiperpalatabilidade, atratividade e conveniência
Exemplos	Refrigerantes e pós para refrescos; bebidas energéticas, achocolatados e bebidas com sabor de frutas; salgadinhos de pacote; margarina, sorvete, chocolate, balas e guloseimas em geral; pães doces, de forma, de <i>hot-dog</i> , de hambúrguer, com emulsificante; biscoitos, bolos e misturas para bolo; cereais matinais e barras de cereal; caldos liofilizados; maioneses e outros molhos prontos; fórmulas infantis; produtos liofilizados para emagrecer e substitutos de refeições; produtos congelados prontos para aquecer, salsicha, hambúrguer e outros produtos de carne reconstituída, sopas, macarrão e sobremesas instantâneos.

Fonte: Monteiro *et al*(2016)

O grupo dos ultraprocessados, neste novo documento (MONTEIRO et al., 2016), permanece sendo tratado como produtos (não são alimentos!) que contêm pouca ou nenhuma parcela de alimentos *in natura* ou minimamente processados, mas agora, recebeu um detalhamento maior em sua definição “... formulações industriais feitas tipicamente com cinco ou mais ingredientes” (p.34). Com frequência, esses ingredientes incluem algumas substâncias extraídas diretamente de alimentos do Grupo 1, como caseína, lactose, soro do leite, mas também muitas derivadas do processamento adicional de constituintes desse mesmo grupo, como óleos hidrogenados ou interestereificados, hidrolisados proteicos, isolado proteico de soja, maltodextrina, açúcar invertido e xarope de milho com alto conteúdo em frutose, os quais na primeira versão da classificação eram considerados como ingredientes da indústria alimentar (Grupo 2).

Os objetivos dos AUP expressos na NOVA também são mantidos: aumentar o tempo de prateleira e tornar o produto mais palatável. Tais propósitos são cumpridos simulando características sensoriais dos alimentos *in natura* ou de preparações culinárias com esses alimentos e até mesmo ocultando características sensoriais indesejáveis no produto final (MONTEIRO et al., 2016).

Mas a característica principal que marca os alimentos ultraprocessados é a presença agressiva de uma diversidade de aditivos artificiais como corantes, estabilizantes de cor, aromatizantes, intensificadores de aromas, saborizantes, realçadores de sabor, edulcorantes artificiais, agentes de carbonatação, agentes de firmeza, agentes de massa, antiaglomerantes, espumantes, antiespumantes, glaceantes, emulsificantes, sequestrantes e umectantes (MONTEIRO et al., 2016).

Os aditivos surgiram para permitir que o homem pudesse conservar seus alimentos quando distantes de suas fontes de cultivo e criação. Seu uso foi essencial para que os alimentos não se deteriorassem nas longas viagens e no manuseio durante a migração da população para os centros urbanos que caracterizou o processo de urbanização no século passado. Entretanto, com o desenvolvimento industrial, essa função inicial dos aditivos foi se modificando: não bastava apenas preservar, era importante também oferecer cores, sabores, consistências e aromas artificiais cada vez mais atraentes para satisfazer os novos hábitos alimentares da vida moderna (CARNEIRO, 2018).

Um estudo francês recente analisou a distribuição de aditivos alimentares em alimentos e bebidas disponíveis no mercado e observou que 53,8% dos produtos alimentares continham pelo menos um aditivo alimentar e 11,3% pelo menos cinco (CHAZELAS et al., 2020).

A NOVA considera a utilização de alguns aditivos artificiais em alimentos que não pertencem ao grupo dos ultraprocessados. Entretanto, o uso dessas substâncias, bem como a lista de alimentos elegíveis a recebê-las, é restrito. O objetivo é somente preservar as propriedades originais dos alimentos e evitar a proliferação de microorganismos; não há nenhuma pretensão de aumentar a palatabilidade ou de simular características sensoriais, razão pela qual esses itens se diferem dos AUP. Os alimentos elencados na NOVA que podem admitir aditivos são: Componentes do grupo *in natura* ou minimamente processado (Grupo 1) quando adicionados de antioxidantes usados em frutas desidratadas ou legumes cozidos e embalados a vácuo, e estabilizantes usados em leite ultrapasteurizado (longa vida); Produtos do grupo dos ingredientes culinários (Grupo 2) quando adicionados de antioxidantes usados em óleos vegetais e antieméticos usados no sal de cozinha, ou conservantes usados no vinagre; e produtos processados (Grupo 3) quando adicionados de antioxidantes usados em geleias, ou conservantes usados em carnes desidratadas (MONTEIRO et al., 2016).

Na atual classificação, houve uma realocação de alguns alimentos nos grupos. O macarrão (feito de farinha com adição de água) e a margarina que eram considerados ingredientes culinários processados (Grupo 2) passaram a ser classificados como alimentos *in natura* e alimentos minimamente processados (Grupo 1) e ultraprocessados (Grupo 4), respectivamente. Na classificação anterior, todos os tipos de pães, peixes enlatados, frutas em calda (compotas), vegetais e leguminosas em conserva, queijos e carnes e peixes salgados eram classificados como ultraprocessados. Bebidas alcoólicas não haviam sido incluídas. Na NOVA, pães industrializados como “de forma”, “light” foram considerados ultraprocessados enquanto pães caseiros e os demais alimentos listados acima, passaram a compor um novo Grupo 3, o Grupo dos Alimentos processados. As bebidas alcoólicas foram incluídas e distribuídas entre os Grupos 3 e 4, caso fossem fermentadas ou destiladas, respectivamente.

A diferenciação quanto aos alimentos processados e ultraprocessados na NOVA foi importante visto que a literatura tem mostrado que esses grupos alimentares têm diferentes prevalências de consumo e também diferentes impactos na saúde. No Brasil, o estudo de Louzada *et al* (2015a) com os dados da POF 2008-2009 mostrou que a participação calórica de consumo de alimentos processados era de 9% enquanto que a de ultraprocessados era mais

de duas vezes maior (21,5%). No artigo de Canella *et al* (2014), também com os dados da POF 2008-2009, os AUP, mas não os alimentos processados, estavam associados ao índice de massa corporal (IMC) médio e à prevalência de excesso de peso e de obesidade. O estudo de Asfaw (2011) com a população da Guatemala, mostrou que um aumento de 10% na despesa doméstica total com alimentos processados eleva em 3,9% o IMC de membros da família com 10 anos ou mais de idade. Quando essa estimativa foi feita para AUP, o incremento no IMC foi de 4,3%.

Na literatura podem ser observados diferentes termos que fazem referência aos AUP. Frequentemente, trabalhos anteriores à NOVA estudam alimentos processados e ultraprocessados de forma conjunta sendo denominados alimentos industrializados ou prontos para consumo (MARTINS *et al.*, 2013; MOUBARAC *et al.*, 2013a, 2014). Há, ainda, autores que fazem uma subclassificação dos AUP com base na conveniência dividindo-os em “alimentos prontos para aquecer” (por exemplo, lasanha congelada) e “alimentos prontos para consumo” (por exemplo, biscoitos, pães e bebidas), sendo estes consumidos cerca de quatro vezes mais do que aqueles (MONTEIRO *et al.*, 2010; POTI *et al.*, 2015).

A classificação NOVA foi projetada como uma ferramenta para descrever sistemas alimentares e como eles podem afetar a saúde e o risco de doenças (MONTEIRO *et al.*, 2010). Assim, os AUP têm sido propostos como padrões dietéticos não saudáveis, sendo considerados marcadores de qualidade da alimentação nacional e internacionalmente (LAVIGNE-ROBICHAUD *et al.*, 2017; LOUZADA *et al.*, 2018; MARTÍNEZ STEELE *et al.*, 2017). Analisar padrões de dieta, em vez de componentes alimentares isolados, tem ganhado grande importância uma vez que os indivíduos consomem combinações de alimentos e os componentes da dieta podem interagir. Por isso, os AUP podem contribuir para estudos populacionais que avaliem comportamentos em saúde (VANDEVIJVERE *et al.*, 2013).

A consideração dos níveis de processamento foi um marco inovador em relação às abordagens tradicionais que agrupam os alimentos baseadas na composição de nutrientes (cereais, leguminosas, carnes, laticíneos, frutas, hortaliças, açúcares e gorduras) amplamente utilizadas. Segundo a NOVA, um mesmo alimento pode pertencer a vários grupos dependendo do grau de processamento e da composição de ingredientes a ele agregados. Por exemplo, frutas podem ser apresentadas *in natura* quando frescas (Grupo 1), na forma de compotas (Grupo 3) ou como bebidas reconstituídas de frutas açucaradas (Grupo 4). Por outro lado, classificações baseadas na composição nutricional poderiam acomodar todas essas

apresentações igualmente em um mesmo grupo, neste caso, o grupo das frutas (MONTEIRO et al., 2010).

É necessário considerar que não há consenso quanto a esta classificação de alimentos baseada no propósito e na extensão do processamento. A NOVA sofre críticas na literatura, porém a maior parte delas vêm de estudos patrocinados pela indústria de AUP, independentemente de declarações de conflito de interesse (MIALON; SÊRODIO; SCAGLIUSI, 2018). As principais críticas incluem subjetividade, imprecisão dos grupos e, principalmente, a heterogeneidade dos AUP ao englobar uma grande variedade de produtos em uma única categoria (REGO; VIALTA; MADI, 2017).

Há questionamentos também quanto à tachação de que todos os alimentos industrializados são ruins (LECERF, 2018) e ao fato de a NOVA basear-se em amplas categorias alimentares e não em alimentos individuais que é a forma disponível para aquisição (DARMON, 2009).

O Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL) (2018) considera que a NOVA contradiz normas e legislações vigentes ao classificar alimentos sem critérios consistentes. Por isso, destaca que os AUP são “um mito” e afirma que o campo da ciência e tecnologia de alimentos não os reconhece. Jones (2019) argumenta que a NOVA possui pouco valor prático pois não demonstra os critérios exigidos para uma orientação alimentar adequada como compreensibilidade, acessibilidade, viabilidade e praticidade, dificultando as escolhas alimentares e sua adesão no dia-a-dia pelo consumidor. Rego *et al* (2017) alegam que uma boa dieta depende da seleção de alimentos de valor nutricional, independentemente de serem processados ou não.

Outros críticos acrescentam ainda que o processamento alimentar tornou os alimentos mais seguros, baratos e acessíveis (SHELKE, 2013; WEAVER et al., 2014). Segundo eles, isso é ideal para a mulher “moderna” que assumiu um lugar no mercado de trabalho e para a sociedade que apresenta crescente densidade populacional e insegurança alimentar, uma vez que o processamento garante quantidade (disponibilidade suficiente) e qualidade (segurança do ponto de vista microbiológico) em uma era desafiada pela escassez de terra, de água e de energia.

Diante dessas críticas, Weaver *et al* (2014) propõem que os alimentos sejam classificados apenas em não processados e processados e sugerem ainda outras estratégias de agrupamento de itens alimentares. Entretanto, Monteiro *et al* (2010) enfatizam que classificar os alimentos de forma dicotômica seria inútil, uma vez que atualmente a maioria dos alimentos é processada de alguma forma e, por esse motivo, propuseram a NOVA como um esforço para evidenciar os efeitos do processamento.

Desta forma, a NOVA apresenta imperfeições como qualquer outra classificação, porém, classificar alimentos segundo qualquer estratégia é um desafio frente à grande diversidade e à complexidade alimentar. Para além de suas limitações, a NOVA tem cumprido seu papel ao trazer à tona a questão do processamento e seus impactos na saúde, na cultura e no ambiente e ao identificar padrões alimentares não saudáveis.

## 2.2 OS EFEITOS NEGATIVOS DO PROCESSAMENTO NA SAÚDE E NO AMBIENTE

O consumo elevado de AUP tem sido relacionado a diversos desfechos na saúde de adultos como obesidade (CANELLA *et al.*, 2014; LOUZADA *et al.*, 2015b; MENDONÇA *et al.*, 2016a; JUUL *et al.*, 2018; CANHADA *et al.*, 2019;), aumento da inflamação (em mulheres) (LOPES *et al.*, 2019), síndrome do intestino irritável (SCHNABEL *et al.*, 2018), maior risco cardiovascular, coronariano e cerebrovascular (SMAIRA *et al.*, 2020; SROUR *et al.*, 2019), DCNT em geral (RAUBER *et al.*, 2018), câncer (FIOLET *et al.*, 2018; TRUDEAU; ROUSSEAU; PARENT, 2020), diabetes, mortalidade (BLANCO-ROJO *et al.*, 2019; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019; SCHNABEL *et al.*, 2019), hipertensão (MENDONÇA *et al.*, 2016b) e dislipidemias (LAVIGNE-ROBICHAUD *et al.*, 2017), sendo essas duas últimas enfermidades o foco deste trabalho.

O ganho de peso e outros desfechos em saúde proporcionados pelos AUP pode ser explicado por diversos mecanismos. Um deles é a sua própria composição nutricional. Eles possuem alta densidade calórica (cerca do dobro de energia), são ricos em sódio, em gorduras *trans* e saturada e em açúcares simples e pobres em fibras, em proteínas, em fitoquímicos e em micronutrientes, exceto quando fortificados ou enriquecidos sinteticamente (LUDWIG, 2011; MARTINS *et al.*, 2013). Além disso, vários aditivos artificiais podem promover alterações hormonais que estimulam artificialmente o apetite, interferindo na capacidade de autocontrole natural e nos mecanismos de saciedade (LOUZADA *et al.*, 2015b). Os



componentes considerados como maiores vilões desse processo são os açúcares refinados, isentos de fibras, que são prontamente absorvidos pelo organismo e os edulcorantes calóricos, particularmente aqueles que contêm frutose (PEREIRA et al., 2005; MOUBARAC et al., 2013b; MONTEIRO et al., 2016) Um outro mecanismo é que o consumo de AUP induz comportamentos não saudáveis como “substituir refeições”, “pular as refeições”, “comer assistindo TV”, “comer dirigindo”, “comer trabalhando”, “comer sozinho”, “comer grandes porções” e “comer fora da mesa”(MONTEIRO, 2009).

Em ensaio clínico randomizado recente que envolveu 20 indivíduos, Hall *et al* (2019) submeteram metade dos participantes à dieta à base de AUP e, a outra metade, à dieta com preparações compostas por alimentos *in natura* ou minimamente processados. Após 14 dias, esses grupos foram invertidos (*cross over*). Ambas as dietas foram projetadas para serem equivalentes em relação às calorias, ao perfil de nutrientes, ao número de refeições e ao tamanho de porções, e cada participante tinha liberdade para ingerir a quantidade que desejasse. Foi observado que, na presença dos AUP, os participantes consumiram uma quantidade maior e, conseqüentemente, ingeriram mais calorias diárias (em média 508 calorias a mais/dia), mastigaram mais depressa e apresentaram redução dos níveis de peptídeo YY (PYY), hormônio relacionado à supressão do apetite e à indução da saciedade. Como resultado, os participantes ganharam  $0,9 \pm 0,3$  kg ( $p = 0,009$ ) durante a dieta ultraprocessada e perderam  $0,9 \pm 0,3$  kg ( $p = 0,007$ ) durante a dieta à base de alimentos *in natura* ou minimamente processados. Apesar de receberem críticas em relação ao trabalho (LUDWIG et al., 2019), os autores atribuíram seus achados ao processamento industrial.

A obesidade, por si só, desempenha um papel direto no desenvolvimento crônico da resistência à insulina e diabetes (DEER et al., 2015), hipertensão (KEARNS et al., 2014), dislipidemias (JUNG; CHOI, 2014) e mortalidade (DI ANGELANTONIO et al., 2016). Entretanto, ela pode funcionar também como mediadora, isto é, parte do caminho causal na relação entre hábitos de vida, o que inclui não só a alimentação mais também outros fatores como atividade física (COELHO et al., 2015) e até mesmo questões relacionadas ao trabalho (SILVA-COSTA et al., 2016), e tais desfechos cardiometabólicos. Por isso, alguns trabalhos consideram a obesidade como variável mediadora, como o estudo de Lopes *et al.*(2019) com a população ELSA-Brasil que fez alusão ao papel mediador da obesidade na relação entre o consumo de AUP e inflamação em mulheres e o de Srouf *et al.*(2019) para a relação AUP e DCV.

Apesar de se reconhecer o papel mediador do estado nutricional no desenvolvimento de doenças crônicas, o consumo de AUP também pode ter efeitos diretos sobre desfechos cardiometabólicos, independentemente do sobrepeso e da obesidade (ZOBEL et al., 2016).

Muitos autores questionam se os efeitos adversos relacionados aos AUP são devido ao seu conteúdo nutricional inadequado ou ao processamento em si, uma vez que este inclui várias substâncias que têm sido relacionados à fisiopatologia da obesidade e das DNCT, como aditivos artificiais, compostos neoformados e materiais de contato utilizados como plastificantes em embalagens (MONTEIRO, 2009; POTI; BRAGA; QIN, 2017; BUCKLEY et al., 2019; LASTER; FRAME, 2019; SROUR et al., 2019).

Estudos em camundongos e ensaios *in vitro* verificaram que os aditivos artificiais utilizados como emulsificantes em AUP, particularmente carboximetilcelulose (CMC) e polissorbato-80 (P-80), alteram diretamente a microbiota gerando inflamação de baixo grau (colite) capaz de promover esteatose hepática, síndrome metabólica, aumento da glicemia de jejum, ganho de peso, adiposidade e câncer do cólon (CHASSAING et al., 2015, 2017; SINGH, 2016; VIENNOIS et al., 2017; PARTRIDGE et al., 2019).

Além dos emulsificantes, outros aditivos artificiais também têm sido associados a impactos deletérios na saúde. O glutamato monossódico (monosodium glutamate - MSG), sem dúvida, é o mais estudado desde o final da década de 1960 (LEVINOVITZ, 2015). Ele tem sido associado a uma gama de efeitos cardiometabólicos adversos, especialmente à obesidade, à síndrome metabólica e à resistência à insulina (PELANTOVÁ et al., 2016; ABO ZEID; ROWIDA RAAFAT; AHMED, 2020). Sulfitos utilizados como conservantes têm mostrado evidência para DCV (ZHANG et al., 2015) e distúrbios cerebrais neurotóxicos (perda de neurônios) (KOCAMAZ et al., 2012).

A carragenina, aditivo artificial utilizado como estabilizante e espessante, tem mostrado efeitos sobre a inflamação intestinal podendo induzir características histopatológicas típicas das doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Chron, via alteração da microbiota intestinal (MARTINO; VAN LIMBERGEN; CAHILL, 2017).

Embora muitos desses aditivos artificiais sejam considerados tóxicos, tais evidências foram obtidas apenas em estudos realizados em animais, por questões éticas, e por isso extrapolações sobre a segurança humana são imputadas com cautela sendo a maioria considerada provavelmente segura (MCKIM, 2014; DAVID et al., 2018; SROUR et al.,

2019). Por vezes, há o estabelecimento de limites de doses quanto à toxicidade (WEINER, 2014).

É importante destacar ainda que existem AUP, chamados de “Alimentos *premium*” por Monteiro (2009), que passam por modificações industriais para “melhorar” sua composição nutricional, como a redução da quantidade de açúcar, sódio, gordura, incluindo a inexistência de gordura *trans*, e adição de alimentos integrais e micronutrientes. Esses produtos muitas vezes são mais caros e em suas embalagens, as sentenças “reduzido teor de ...”, “zero...”, “fonte de...” são frequentes. Essas características são capazes de fazer com que eles pareçam mais saudáveis que os ultraprocessados “regulares”, havendo um grande estímulo ao seu consumo.

Algumas dessas modificações pelas quais esses alimentos passam, como é o caso dos alimentos isentos de lactose e de glúten, podem ser importantes para indivíduos com certas condições específicas. No entanto, tais atributos na grande maioria das vezes não compensam os outros ingredientes industriais maléficos, como gorduras e açúcares nocivos, presentes nesses produtos cujos teores, ainda que reduzidos, continuam muito superiores aos níveis máximos de ingestão diária recomendados pelas diretrizes. Além disso, os micronutrientes quando adicionados a fim de imitar uma “fortificação” são quase sempre sintéticos (MONTEIRO, 2009; POTI et al., 2015).

Carneiro (2018) destaca que a epidemia da obesidade em países com alto consumo de AUP fez com que a sociedade acreditasse que a quantidade de calorias presentes nas refeições era a única responsável pelo aumento do peso e, por isso, os alimentos passaram a ser julgados como mais saudáveis quando apresentavam menos calorias. Como consequência, a oferta de produtos *diet* e “zero caloria” fizeram com que os adoçantes artificiais, como o aspartame, a sacarina e a sucralose, atingissem elevado consumo indiscriminado como nunca antes experimentado. Hoje, é reconhecido que tais aditivos são capazes de alterar a composição da microbiota intestinal e a atividade metabólica das fibras reduzindo a formação de ácidos graxos de cadeia curta, o que pode gerar muitas implicações para a saúde humana (GERASIMIDIS et al., 2019).

Há ainda compostos neoformados durante o processamento que têm sido associados a maior risco cardiovascular via estresse oxidativo e inflamação crônica (ZHANG et al., 2018; SROUR et al., 2019). Um exemplo é a acrilamida, subproduto adverso da reação de Maillard,

presente em produtos alimentícios ricos em carboidratos, tratados termicamente a altas temperaturas ( $>120^{\circ}\text{C}$ ) e sob baixa umidade, como as batatas-fritas e os cereais matinais (XU et al., 2014). Ocorre também em plásticos, rejuntas, produtos de tratamento de água, têxteis, cosméticos e na fumaça do cigarro, sem dúvida sua principal fonte (NARUSZEWICZ et al., 2009; HUANG et al., 2018; ZHANG et al., 2018). Considerado um contaminante neurotóxico, na década de 1990, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer - IARC) (1994) a classificou como provável agente cancerígeno do Grupo 2A, embora até o momento sua carcinogenicidade de origem alimentar não esteja suficientemente comprovada em estudos epidemiológicos (PEDRESCHI; MARIOTTI; GRANBY, 2014). Outro exemplo é a acroleína, composto formado durante o aquecimento de gorduras, óleos e açúcares e que pode ser encontrado em balas de caramelo, rosquinhas e muitos outros produtos, além do cigarro (DEJARNETT et al., 2014).

Os agentes plastificantes, por sua vez, atuam como disruptores endócrinos, isto é, causam desfechos adversos à saúde mediante alterações na função endócrina (NOHYNEK et al., 2013). Estes, como qualquer outro composto lipofílico, podem se acumular no tecido adiposo e comprometer hormônios relacionados à reprodução, à tireóide ou a outros órgãos humanos (CHRISTENSEN et al., 2012; PESHDARY et al., 2020). Além disso, estão relacionados ao autismo em crianças, diabetes, disbiose, câncer, excesso de peso, infertilidade (BENJAMIN et al., 2017; VELMURUGAN et al., 2017; CARNEIRO, 2018; JANARDHANAN, 2018; BUCKLEY et al., 2019) e sua associação com as DCV também têm sido documentada (GAO; WANG, 2014).

Os principais exemplos de plastificantes são os bisfenóis (BP), cujo principal análogo é o BPA, e o ftalato (BUCKLEY et al., 2019). Eles conferem flexibilidade aos materiais e são encontrados em diversos produtos plásticos como brinquedos e utensílios de cozinha. Adicionalmente, o BPA é encontrado dentro do forro de revestimento de latas de alumínio na forma de resinas epóxi para evitar que o alimento fique em contato direto com o metal (FRYE et al., 2012). A exposição a essas substâncias pode se dar pelo consumo de alimentos e bebidas que tenham entrado em contato com materiais plásticos, ou com latas, no caso do BPA, durante seu processamento e armazenamento, por inalação, por via cutânea ou por via oral, no caso de crianças que levam brinquedo contaminado à boca. Entretanto, tem sido

relatado que o contato com embalagens via dieta representa até 99% da exposição ao BPA (MARTÍNEZ et al., 2018).

Os agentes plastificantes são capazes de migrar para os alimentos, o que já foi evidenciado em diversos estudos que incluíram água engarrafada (WANG et al., 2020), mamadeiras (RODRIGUEZ; CASTILLO; SINUCO, 2019) (em cuja produção o BPA tem sido proibido na União Européia e em países como no Brasil, Canadá e Estados Unidos) e cerveja enlatada (XIE et al., 2015). No caso de alimentos envasados em vidro ou outro material sem BP, a tampa do produto pode ser uma fonte de contaminação (CAO et al., 2009). Essas questões evidenciam o impacto do processamento e da forma de estocagem (embalagens) dos alimentos na exposição a essas substâncias nocivas (GONZÁLEZ et al., 2020).

Existe também uma contaminação ambiental responsável pela onipresença desses compostos na natureza que pode afetar a toda a cadeia alimentar. Os BP e ftalatos têm sido descritos em amostras de solo, sedimentos, esgoto e água de rios, o que é resultado do descarte indevido de produtos, da deposição atmosférica e da transferência realizada pelas chuvas, configurando uma disseminação generalizada (CHEN et al., 2016; LEE et al., 2019). Desta forma, a contaminação da cadeia alimentar por disruptores endócrinos associada ao processamento representa um risco não só à saúde humana (NOHYNEK et al., 2013), como também ao meio ambiente (HU et al., 2016; CARSTENS et al., 2020; LU et al., 2020; WRIGHT et al., 2020).

É sabido que a dieta onívora ocidental, geralmente rica em alimentos industrializados, gera mais resíduos tóxicos e emite mais dióxido de carbono na atmosfera do que dietas em que predominam alimentos *in natura*, especialmente plantas. Esse fato é justificado pelo grande consumo de água e de energia durante o processamento industrial, pela produção de rejeitos e pela utilização de embalagens de plástico descartadas no meio ambiente causando poluição e extermínio de várias espécies do ecossistema (ROSI et al., 2017; LYNCH; JOHNSTON; WHARTON, 2018; CHEN; CHAUDHARY; MATHYS, 2019).

Projeções futuras não são animadoras quanto a impactos ambientais. O aumento da produção agrícola devido ao crescimento da população pode intensificar a degradação da terra ao longo do tempo, o que envolve uso e desmatamento, desencadeando um ciclo de *feedback* positivo no qual o aumento da degradação leva a mais degradação (SCHNEIDER et al.,

2011). Assim, nas próximas décadas, considerando a densidade populacional, a insegurança alimentar ainda vivida por muitos e a escassez de recursos naturais, serão exigidos mais alimentos com menos recursos terrestres, energéticos e hídricos. Isto implica em um desafio: desenvolver tecnologias que otimizem processos industriais para produção de alimentos sustentáveis e seguros do ponto de vista microbiológico e nutricional (SANTANA, 2017; SCHNEIDER et al., 2011).

Além dos aditivos alimentares e da “epidemia do plástico” vivida hoje, a industrialização também trouxe à tona, os pesticidas, os fertilizantes sintéticos e o lixo eletrônico que liberam produtos químicos no meio ambiente e na cadeia alimentar e atuam também como disruptores endócrinos (VELMURUGAN et al., 2017).

Diante disso, a qualidade microbiológica dos AUP defendida pela indústria não implica qualidade quanto ao perfil de nutrientes e tampouco significa inocuidade ou ausência de compostos nocivos. O reconhecimento dos contaminantes é um novo cenário que coloca em evidência as substâncias envolvidas na produção e no processamento de alimentos em detrimento da visão reducionista anterior centrada exclusivamente na densidade energética e na composição nutricional (CARNEIRO, 2018).

### 2.3 CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS NO BRASIL E NO MUNDO

Os dados mais recentes da POF 2017-2018, em nível nacional, a respeito da alimentação dos brasileiros mostraram que houve aumento da aquisição de quantidades *per capita* médias de alimentos preparados e misturas industriais (56%) e de bebidas alcoólicas (19%) e não alcoólicas (17%) em relação à POF 2002-2003. Ao mesmo tempo, houve redução da aquisição *per capita* média de cereais e leguminosas (48%) e de hortaliças (18%). No caso das frutas, a aquisição média *per capita* reduziu cerca de 9% desde a POF 2008-2009, apesar de representar um aumento de cerca de 7% em relação à POF 2002-2003. (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020)

Louzada *et al* (LOUZADA et al., 2018) estimaram, com dados de consumo alimentar da POF 2008-2009, que o percentual calórico médio proveniente de AUP foi de 20,4%, ao passo que 58,1% vieram dos alimentos *in natura* ou minimamente processados, 10,9% dos ingredientes culinários processados e 10,6% dos alimentos processados. Quanto à

disponibilidade domiciliar, a POF 2017-2018 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020), ao realizar sua estimativa pela primeira vez com base na NOVA, revelou que 18,4% das calorias totais disponíveis para consumo nos domicílios brasileiros foram advindas de AUP, cerca de metade (49,5%) de alimentos *in natura* ou minimamente processados, 22,3% de ingredientes culinários processados e 9,8% de alimentos processados.

Ao avaliar alimentos pertencentes ao grupo dos AUP, os dados mais recentes da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) mostraram que o percentual de adultos das capitais brasileiras que consomem refrigerante (ou refresco/suco artificial) em cinco ou mais dias da semana (consumo regular) reduziu de 30,9% em 2007 para 14,4% (17,7% nos homens e 11,6% nas mulheres) em 2018. Apesar desta queda progressiva de 53,4%, o consumo ainda elevado considerando que a ingestão desses produtos não é recomendada (BRASIL, 2019a).

Quanto às guloseimas, no documento do VIGITEL de 2016, constatou-se que 18% dos brasileiros (19,7% das mulheres e 16% dos homens) consumiam sorvetes, chocolates, bolos, biscoitos ou doces em cinco ou mais dias da semana, sobretudo entre os mais jovens e os de maior escolaridade (BRASIL, 2017).

Um quadro ainda pior se configura quando o aumento do consumo de AUP se dá por meio da substituição das grandes refeições, que seriam fonte de alimentos *in natura* ou minimamente processados, por esses produtos industriais. Também segundo o VIGITEL de 2016 (BRASIL, 2017), 13,9% dos adultos substituem a comida do almoço ou do jantar por lanches sete ou mais vezes por semana. Esse comportamento foi mais frequente entre as mulheres (16,5%) do que entre homens (10,7%) e tendeu a aumentar com a idade, independentemente da escolaridade.

Os primeiros resultados da POF 2017-2018 (2019) mostraram que desde a POF 2002-2003, houve uma elevação significativa no percentual da despesa média mensal com alimentação fora do domicílio em todo país, tanto na urbana quanto na rural, exceto na Região Sudeste na qual foi observada uma pequena queda entre a POF 2008-2009 (37,2%) e a POF 2017-2018 (34,2%) e na Região Norte que manteve o mesmo percentual (21,4%) nesse mesmo período. Os percentuais de despesa com alimentação fora do domicílio subiram de 24,1% na POF 2002-2003 para 31%, na POF 2008-2009, e para 32,8% nas estimativas mais recentes (POF 2017-2018) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E

ESTATÍSTICA, 2020). Este aumento também pode representar uma piora no padrão alimentar brasileiro, pois a alimentação fora do domicílio está relacionada escolhas alimentares menos saudáveis, possivelmente com maior proporção de AUP (ZIAUDDEEN et al., 2017).

Nos países de alta renda, o consumo de AUP é mais alto que o dos brasileiros. Estudo que envolveu 80 países analisou dados de tendência de vendas de AUP de 2002 a 2016 e mostrou que apesar de ter diminuído, o volume de vendas *per capita* permaneceu mais alto na Europa Ocidental, na América do Norte e na Australásia (região que inclui Austrália, Nova Zelândia e Nova Guiné) em 2016. Em todas as outras regiões do mundo, particularmente no sul e sudeste da Ásia, as vendas vêm aumentando e a América Latina se destacou como a região em que houve maior aumento de vendas de bebidas ultraprocessadas. Menores volumes de vendas foram observados na África (VANDEVIJVERE et al., 2019).

No Canadá, dados de pesquisa de orçamento familiar (Canadian Community Health Survey) mostraram que 48% das calorias da dieta são provenientes de produtos ultraprocessados (MOUBARAC et al., 2017).

Nos EUA, os AUP representam 57,9% do consumo de energia total e contribuem com 89,7% da ingestão de açúcares adicionados, isto é, açúcares e xaropes incluídos durante o processamento, segundo dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2010 (MARTÍNEZ STEELE et al., 2016). O Nielsen Homescan Panel (2000-2012), base americana de dados de compra de mais de 1,2 milhões de produtos, mostrou que 61% da energia fornecida por alimentos comprados por famílias em 2012 foi derivada de AUP, enquanto somente 25% e 15,9% provinha de alimentos *in natura* ou minimamente processados e processados, respectivamente. Ao classificar os AUP por conveniência, os produtos prontos para consumo (68,1%) e prontos para aquecimento (15,2%) forneceram a maior parte da energia nas compras (POTI et al., 2015).

Um estudo realizado na Noruega em 2015, usando dados de vendas de supermercados, observou que os AUP representaram 58,8% das compras nos varejistas contra 17,2%, 5,9% e 10,8%, das compras de alimentos dos grupos de alimentos *in natura* ou minimamente processados, ingredientes culinários processados e alimentos processados, respectivamente, em 2013 (SOLBERG; TERRAGNI; GRANHEIM, 2016).

Estudo no Reino Unido, com dados do U.K. National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme (NDNS) (2008–2014) combinados com os de uma pesquisa transversal representativa da população desse país, mostrou que 56,8% das calorias da dieta foram



provenientes de AUP, 30,1% de alimentos *in natura* ou minimamente processados, 4,2% de ingredientes culinários e 8,8% de alimentos processados (RAUBER et al., 2018).

No Chile, país em desenvolvimento como o Brasil, os AUP representam 28,6% do consumo total de energia e 58,6 % da ingestão de açúcares adicionados, segundo o National Dietary Survey Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA) (CEDIEL et al., 2017).

Em Jacarta, Indonésia, o Jakarta Individual Food Consumption Survey (IFCS) observou que em 2014 a quantidade total diária de AUP consumida pela população foi 167g, o que correspondeu a 19,5% de toda dieta consumida no dia em gramas. Esse percentual para alimentos *in natura* ou minimamente processados, ingredientes culinários processados e alimentos processados foi de 57,2%, 21,6% e 1,7%, respectivamente (SETYOWATI; ANDARWULAN; GIRIWONO, 2018).

#### 2.4 POLÍTICAS E AÇÕES DE PROMOÇÃO DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL

Apesar de relativamente recente, desde a sua criação a NOVA vem sendo recomendada (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2015; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015) e utilizada de forma crescente em estudos populacionais sobre alimentação, nutrição e saúde no Brasil (MONTEIRO et al., 2011; MARTINS et al., 2013; LOUZADA et al., 2015b) e internacionalmente (MONTEIRO et al., 2013; BAKER; KAY; WALLS, 2014). O Brasil foi o primeiro país a usar o conceito de AUP no desenvolvimento e implementação de suas diretrizes alimentares ao publicar a segunda edição do Guia alimentar para a população brasileira em 2014 (BRASIL, 2014).

Esta nova edição do guia alimentar trouxe, pela primeira vez, a ênfase no impacto do processamento na qualidade nutricional da dieta e, por conseguinte, na saúde, além de outras questões como sustentabilidade e ambiente alimentar (BRASIL, 2014), que por muito tempo foram ignorados ou minimizados (MONTEIRO, 2009). Na seção “Dez passos para alimentação adequada e saudável”, o primeiro passo é “Fazer de alimentos *in natura* ou minimamente processados a base da alimentação” e o sexto passo “Fazer compras em locais que ofertem variedades de alimentos *in natura* ou minimamente processados”. Nos terceiro e quarto passos há uma distinção entre os alimentos processados e ultraprocessados no que

tange à recomendação da frequência da ingestão: “Limitar o consumo de alimentos processados” e “Evitar o consumo de AUP”, respectivamente, corroborando mais uma vez a distinção entre tais grupos (BRASIL, 2014).

Historicamente, na primeira parte do século XX, quando os primeiros guias alimentares foram publicados, a maioria dos alimentos consumidos pela população eram *in natura* ou minimamente processados. Foi somente na segunda metade do século passado que a produção e o consumo de produtos prontos para consumo cresceram rapidamente. Essa tendência de crescimento foi inicialmente observada em países de alta renda, mas a partir da década de 1980 estendeu-se para todo o mundo (BRASIL, 2014). Desta forma, a consideração do processamento neste novo documento foi oportuna e de grande importância para o momento atual. Houve a necessidade da elaboração de novas recomendações alimentares que abarcassem as transformações sociais, epidemiológicas e nutricionais trazidas pelo novo sistema alimentar global, visto que o último guia, lançado em 2008 (BRASIL, 2008), era baseado em porções de alimentos e não considerava o processamento da indústria alimentar.

Algumas estratégias de incentivo à alimentação e comportamentos saudáveis têm sido adotadas pelo governo brasileiro e isso pode ser observado não só no Guia Alimentar (BRASIL, 2008) como também em algumas políticas relacionadas ao objetivos e diretrizes do SUS, como o Pacto pela vida (BRASIL, 2006).

Desde 2007, alguns acordos voluntários de caráter propositivo e não obrigatório têm sido realizados entre o Ministério da Saúde e associações do setor produtivo de alimentos, sobretudo com a ABIA mas, muitos também envolvem a Associação Brasileira das Indústrias de Refrigerantes e de Bebidas Não Alcoólicas (ABIR), a Associação Brasileira das Indústrias de Biscoitos, Massas Alimentícias e Pães e Bolos Industrializados (ABIMAPI) e a Associação Brasileira de Laticínios (Viva Lácteos). O objetivo desses acordos é melhorar a composição de produtos ultraprocessados, especialmente aqueles destinados a crianças e a adolescentes, com redução gradual dos teores de açúcares livres, sódio e gorduras *trans*. Na primeira avaliação desse processo, em 2010, verificou-se que houve 93,4% de alcance das metas pelas indústrias representadas pela ABIA, o que representou redução estimada em 250 mil toneladas de gorduras *trans* nos produtos ultraprocessados (BRASIL, 2019b)

Em 2011, o Ministério da Saúde firmou com a ABIA o Plano de Redução de Sódio, um acordo nacional voluntário que tem como meta retirar de forma gradual 28,5 mil toneladas de sódio em alimentos industrializados até este ano de 2020. Como resultado parcial, até

2017, já haviam sido retiradas 17.254 toneladas de sódio dos alimentos industrializados, o que representou uma redução significativa de 8 a 34% no teor médio de sódio em mais da metade das categorias de alimentos selecionadas (NILSON et al., 2017).

Países como Reino Unido (WYNESS; BUTRISS; STANNER, 2011), Austrália e Nova Zelândia (TREVINA et al., 2014; ZGANIACZ et al., 2017) também têm experimentado acordos voluntários promissores. Há ainda países onde o acordo não é voluntário mas sim obrigatório, como a Argentina (ALLEMANDI et al., 2015), primeiro país da América Latina a regular o teor de sódio de alimentos processados por meio de lei nacional, e a África do Sul (PETERS et al., 2017). Nesses locais, os níveis máximos para vários produtos foram estabelecidos seguindo acordos voluntários anteriores e grande parte das categorias de alimentos incluídos na lei hoje já tem teor de sódio dentro dos limites máximos pré-estabelecidos ou está por atingir brevemente.

O Brasil foi um dos primeiros países do mundo a fazer acordos com a indústria para a redução do açúcar em industrializados. Em novembro de 2018, foi estabelecido o Plano Nacional de Redução do Açúcar em Alimentos Industrializados que preconiza que até 2022, espera-se reduzir 144 mil toneladas de açúcar nos produtos industrializados. Essa medida foi necessária dado que o consumo *per capita* médio de açúcar do brasileiro é muito alto, a saber, 80g/dia, sendo que 64% corresponde a açúcares adicionados e, o restante (36%), ao açúcar presente nos alimentos industrializados (BRASIL, 2018). A recomendação da OMS é limitar a ingestão de açúcar livre a no máximo 10% da energia total (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Embora os primeiros resultados dos acordos voluntários tenham sido animadores, tais estratégias causam menos conflitos com o setor privado comercial do que outras medidas regulatórias, como impostos sobre produtos e a restrição de ambientes e da propaganda, como foram utilizadas no combate ao tabagismo. Além disso, esses acordos não são eficazes na resolução dos problemas relacionados à alimentação não saudável, pois seus produtos-alvo continuam caracterizando AUP (HENRIQUES et al., 2018). A curto prazo, os acordos voluntários podem até contribuir para a redução da ingestão de nutrientes não saudáveis. Todavia, a longo prazo, podem estimular o consumo de AUP tidos como “mais saudáveis” dada à redução dos teores de sódio e gorduras, por exemplo, o que vai contra as políticas vigentes de incentivo à promoção da alimentação saudável, podendo ainda comprometer seus objetivos (BURLANDY et al., 2016).

Recentemente (17 de dezembro de 2019), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não só limitou à indústria alimentar o uso de gordura *trans* em até 2% do total de gordura presente nos AUP a partir de 2021, como também impôs o seu banimento a partir de 2023 (BRASIL, 2019c). Dados da POF 2008-2009 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011) indicam que a população brasileira consome mais de dois gramas de gordura *trans* por dia, o que facilmente ultrapassa a recomendação da OMS de que esse consumo não ultrapasse 1% das calorias diárias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Desde 2016, a OMS tem recomendado a adoção de impostos de no mínimo 20% sobre as bebidas adoçadas a fim de desestimular o consumo desses AUP (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Essa taxaço já foi implementada em algumas cidades americanas, como Berkeley e Filadélfia, e em países como França, Hungria, Noruega, África do Sul, Reino Unido e também no México, país que apresenta maior consumo de bebidas adoçadas e também maior número de mortes e comorbidades atribuíveis a esses produtos no mundo (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015; SINGH et al., 2015).

Um estudo longitudinal com 1770 indivíduos adultos mexicanos observou que em 2017, após três anos de implementação da política fiscal que antecedeu inclusive à orientação da OMS, a proporção de consumo médio ou elevado de bebidas adoçadas caiu de mais de 50% para 43%. O número de pessoas que não consumiam tais produtos cresceu de 10% para 14%. Além disso, a probabilidade de baixo consumo aumentou 8,3 pontos percentuais, ao passo que a probabilidade de consumir grandes e médias quantidades diminuiu 6,1 e 6,8, respectivamente, mostrando que a taxaço pode ser uma estratégia eficaz para a redução do consumo desses produtos (SÁNCHEZ-ROMERO et al., 2020). No Brasil, no entanto, a discussão da taxaço sobre bebidas adoçadas ainda não está consistentemente na pauta das políticas e, como esperado, há uma grande resistência por parte da indústria alimentar que recebe benefícios fiscais para fabricar tais produtos (ACT PROMOÇÃO DA SAÚDE, 2020).

Uma outra medida positiva e promissora a longo prazo é o fortalecimento da rotulagem nutricional. No final de 2019, a ANVISA propôs as Consultas Públicas (CP) 707 e 708 dispondo sobre rotulagem nutricional e seus requisitos técnicos, respectivamente, a fim de revisar a rotulagem nutricional, evidenciando a composição nutricional desfavorável de

muitos produtos industrializados de modo que o consumidor pudesse ficar mais consciente de suas escolhas alimentares (BRASIL, 2019d).

Martins (2019) destaca a importância da informação nutricional suplementar frontal, isto é, disposta na parte da frente da embalagem, com mensagens e símbolos simples e de fácil visualização. A autora faz alusão também à proposta de atualização do modelo de rotulagem nutricional vigente no Brasil que sugere que, a exemplo do Chile, seja incluído um selo de advertência no formato de um triângulo preto, na parte da frente da embalagem dos AUP para indicar excesso de açúcar, sódio, gorduras totais e saturadas e a presença de adoçantes e de gordura *trans*.

Segundo o Relatório de Gestão da Gerência Geral de Alimentos (GGALI) recentemente divulgado pela ANVISA, em 2019 a área de alimentos obteve recordes no campo da regulação sanitária: foram publicados 12 atos normativos, que incluem Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e Instruções Normativas (IN), o que representa quase o dobro do que foi obtido em 2018. Houve também 11 iniciativas regulatórias, valor 120% maior em relação a 2018 e um número recorde de nove CP, o triplo de 2018. Além disso, a GGALI destaca ainda o crescimento no número de Diálogos Setoriais, que passaram de sete para 11 (BRASIL, 2020).

Apesar desses e de outros avanços, existe ainda um grande desafio na luta contra as corporações que lideram o sistema alimentar global, pois a pressão pela maximização do lucro a qualquer preço tem uma série de efeitos colaterais, com graves impactos na saúde no meio ambiente (NESTLE, 2019).

Além disso, na contramão de todo o conjunto de medidas adotadas para a promoção da alimentação saudável, o governo atual tem desestimulado a agricultura familiar dificultando o financiamento ao pequeno agricultor ao paralisar linhas de crédito para diversos programas que incentivavam essa modalidade de produção. Ao mesmo tempo, tem ampliado a permissividade do uso de agrotóxicos (ABREU; ALONZO, 2016). Na última década, o mercado de agrotóxico brasileiro sofreu uma expansão de 190% sendo considerado o maior consumidor mundial. Existe uma frouxidão nas políticas destinadas ao uso dessas substâncias no país, como permissão de agrotóxicos já banidos em outros países e venda ilegal de agrotóxicos banidos anteriormente, que enfraquece a agricultura familiar a qual não consegue competir com o agronegócio monocultor de larga escala (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018).

Segundo Oliveira (2019), o fortalecimento da agricultura familiar está relacionado primariamente à ampliação de oportunidades para a comercialização da produção, o que é o maior desafio, e à criação de um mercado institucional destinado a este fim.

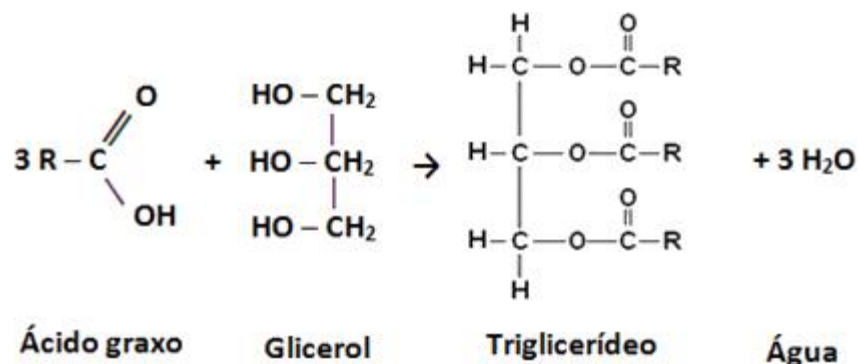
Diante disso, políticas e medidas regulatórias mais contundentes ainda precisam ser implementadas a fim de criar ambientes que favoreçam escolhas alimentares adequadas e de restabelecer o caminho de volta para uma alimentação saudável capaz de favorecer processos metabólicos responsáveis pela boa saúde.

## 2.5 METABOLISMO LIPÍDICO E RISCO CARDIOVASCULAR

Os lipídios mais relevantes que circulam no plasma sanguíneo são os TGL, o colesterol e os fosfolipídios que compõem a estrutura das membranas celulares (GENEST, 2003; SALAKHUTDINOV; LAEV, 2014)

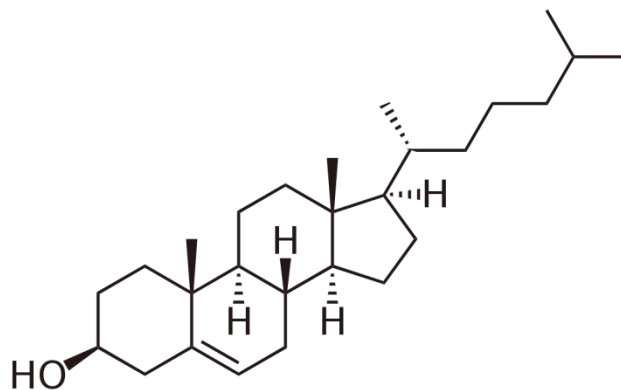
Os TGL são compostos por três moléculas de ácidos graxos e uma molécula de glicerol (Figura 2). São sintetizados no fígado e derivam de fontes externas através da captação intestinal via quilomícrons (GENEST, 2003). Eles são os principais lipídios da dieta e sua principal função é armazenar energia no tecido adiposo e muscular (SARWAR et al., 2007).

Figura 2: Composição molecular dos triglicerídeos



O colesterol contém 27 átomos de carbono distribuídos em uma cadeia lateral ligada a um núcleo de quatro anéis fundidos que o caracteriza como um esteróide (Figura 3) (KAPOURCHALI et al., 2016). É um componente importante das membranas celulares que confere estabilidade e regula sua permeabilidade, mas também é um precursor dos ácidos biliares, hormônios esteroides, incluindo os sexuais, e vitamina D, e fornecedor de ácidos graxos livres para necessidades energéticas, tendo, portanto, valor vital no funcionamento adequado do corpo humano (LECERF; DE LORGERIL, 2011).

Figura 3: Estrutura química do colesterol



A maioria do colesterol do organismo (cerca de 70%) é obtida por produção endógena hepática a partir do acetato, via enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG CoA) (DEBOSE-BOYD, 2008) enquanto, cerca de 30% é proveniente de fontes de origem animal da dieta (KAPOURCHALI et al., 2016).

Vários fatores podem influenciar a absorção ou síntese do colesterol no organismo, bem como seu uso celular, como a genética, a idade, a dieta, o peso corporal, a atividade física, a tolerância à glicose, a menopausa, os hormônios sintéticos, dentre outros (KRUMMEL, 2010; LECERF; DE LORGERIL, 2011). Existe um processo fisiológico regulatório rigoroso no corpo humano, que envolve mecanismos de captação intestinal e ciclos de reabsorção entero-hepática de ácidos biliares a fim de que haja síntese de colesterol endógeno para manter um *pool* estável quando a ingestão é baixa (JO; DEBOSE-BOYD, 2010). De igual forma, há um mecanismo de *feedback* que diminui a síntese hepática endógena, via redução da HMG CoA

reduzida, como uma tentativa de neutralizar o aumento da ingestão dietética (DEBOSE-BOYD, 2008).

A natureza hidrofóbica do colesterol faz com que ele não possa ser transportado isoladamente na circulação. Por isso, ele é transportado por lipoproteínas, complexos constituídos por lipídios (colesterol, TGL e fosfoglicerídeos) e por proteínas (apolipoproteínas), as quais fornecem integridade estrutural, mecanismo para ligação ao receptor e também controlam seu metabolismo e função (RIDKER, 2014).

As lipoproteínas variam em relação à composição, à densidade, ao tamanho e ao potencial aterogênico (KRUMMEL, 2010). As principais lipoproteínas são: a lipoproteína de alta densidade (HDL-c), a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) e os quilomícrons (GENEST, 2003). O colesterol total plasmático abrange, todo o colesterol contido em todas as frações das lipoproteínas, indiscriminadamente. Em geral, 60 a 70% é transportado na forma de LDL-c, 20 a 30% na de HDL-c e apenas de 10 a 15% na de VLDL-c (KRUMMEL, 2010). Esta última e os quilomícrons carregam predominantemente TGL (60% e 90% da sua composição, respectivamente) e, portanto, são chamadas de lipoproteínas ricas em TGL (KRUMMEL, 2010; CHAPMAN et al., 2011; BUDOFF, 2016).

Após a ingestão, parte das gorduras da dieta é digerida pelas lipases lingual e gástrica. Porém o processo digestório se dá de fato no duodeno, onde ocorre a emulsificação dos TGL pelos sais biliares, a formação de micelas e a hidrólise pela lipase pancreática liberando monoglicerídeos, diglicerídeos e ácidos graxos livres que são absorvidos pelas células jejunais (DAWSON; ISSELBACHER, 1959; SIMMONDS, 1972). No retículo endoplasmático liso dos enterócitos, os ácidos graxos livres são reesterificados com o glicerol e com os monoglicerídeos formando novos TGL. Reesterificados, os TGL se organizam com o colesterol, os fosfolipídios, as vitaminas lipossolúveis e as apoproteínas (apoB-48 e apoA-1) para formar quilomícrons, lipoproteínas grandes que transportam TGL e colesterol dietéticos do intestino delgado para o fígado e tecidos extra-hepáticos (PAN; HUSSAIN, 2012; MANSBACH; SIDDIQI, 2016). Ao alcançarem a corrente sanguínea via ducto torácico, os quilomícrons são hidrolisados pela lipase lipoprotéica (LPL) gerando ácidos graxos livres para o fornecimento de energia ou para o armazenamento pelos adipócitos, e partículas lipoprotéicas menores, os chamados quilomícrons remanescentes. Estes são



constituídos por apo B-48, apo E, fosfolipídios, colesterol e TGL e são capturados pelo fígado para síntese de ácidos biliares e de VLDL-c (SANTOS et al., 2013).

As VLDL-c, por sua vez, transportam sobretudo os TGL mas também, colesterol endógenos para os tecidos periféricos (GENEST, 2003; BUDOFF, 2016). Elas também sofrem hidrólise pela LPL, perdendo parte dos seus TGL e gerando VLDL-c remanescentes, também conhecidas como lipoproteínas de densidade intermediária (IDL-c), que podem ser degradadas no fígado ou ser convertidas em LDL-c (CHAPMAN et al., 2011; BUDOFF, 2016). As partículas remanescentes de quilomícrons e de VLDL-c têm sido apontadas na literatura como altamente aterogênicas por serem capazes de se aderir à parede arterial sem a necessidade de sofrerem prévia oxidação, como ocorre para com o LDL-c (MCNAMARA, 2001; NAKAMURA; KUGIYAMA, 2006; PU; LIU, 2007).

A LDL-c tem como principal função carrear colesterol hepático e intestinal para o restante do corpo a fim de desempenhar suas funções (RIDKER, 2014). Em concentrações normais, a LDL-c entra e sai da camada íntima das artérias, entretanto, em quantidades excessivas, ela pode se aderir à parede arterial, sofrer oxidação, se modificar e formar radicais livres, promovendo o desenvolvimento da aterosclerose (BERROUGUI; KHALIL, 2009). Devido a essa forma aterogênica oxidada, a LDL-c é conhecida como o “mau colesterol” sendo considerada a principal responsável pelas DCV (ELSHOURBAGY; MEYERS; ABDEL-MEGUID, 2014).

A HDL-c, por outro lado, realiza o chamado “transporte reverso do colesterol” ou “efluxo do colesterol”. Este consiste em transportar o colesterol dos tecidos extra-hepáticos, inclusive da parede arterial, para o fígado que, por sua vez, promove sua excreção final na bile e nas fezes na forma de ácidos biliares (ZOU et al., 2017). Pode-se dizer, portanto, que a HDL-c media a remoção do colesterol dos tecidos periféricos e, por isso, é conhecida como “bom colesterol”.

O efluxo de colesterol sofre influência de vários fatores, como mutações genéticas, tabagismo, idade, estresse e dietas ricas em gordura (ELSHOURBAGY; MEYERS; ABDEL-MEGUID, 2014). Participam desse processo a apoA-I, a enzima paraoxonase 1 (PON1) que tem ação antioxidante, a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) e a proteína de transferência de colesterol esterificado, também conhecida como CETP (Cholesterylester transfer protein), uma glicoproteína produzida sobretudo no fígado e no tecido adiposo que

facilita o transporte de ésteres de colesterol e TGL entre as lipoproteínas (AVIRAM et al., 2005; BERROUGUI; KHALIL, 2009).

Estudos epidemiológicos prospectivos já demonstraram que altos níveis de HDL-c têm sido independentemente e inversamente associados ao risco cardiovascular (GORDON et al., 1977; ASSMANN et al., 1996; BARKOWSKI; FRISHMAN, 2008; BERROUGUI; KHALIL, 2009;). Essa relação se deve ao fato de que a HDL-c, além de realizar o efluxo de colesterol, é capaz de neutralizar a oxidação da LDL-c, exercer efeito anti-inflamatório, melhorar a função endotelial e a sensibilidade à insulina bem como estimular a secreção pancreática da mesma, funções que estão diretamente associadas ao impedimento da formação da placa aterosclerótica. Por isso, a HDL-c é reconhecida como uma lipoproteína anti-aterogênica (FAVARI et al., 2015) (BARKOWSKI; FRISHMAN, 2008; BARTER, 2011; DEGOMA; DEGOMA; RADER, 2008).

O papel específico dos TGL no desenvolvimento das DCV, ainda é controverso na literatura, em parte, devido à sua grande variabilidade intrapessoal e ao fato de eles não sofrerem regulação do tipo *feed back* como o colesterol plasmático (MALHOTRA; SETHI; ARORA, 2016). Além disso, existe uma dificuldade em isolar seus efeitos dada sua correlação com as demais lipoproteínas (SARWAR et al., 2007), fato demonstrado inclusive geneticamente (SCHUNKERT et al., 2011). Por isso, alguns estudos de associação entre TGL e DCV têm realizado ajuste pelas demais lipoproteínas e por colesterol total, além marcadores de sensibilidade à insulina, IMC, tabagismo e pressão arterial (SARWAR et al., 2007; DO et al., 2013).

Apesar dessas limitações, estudos epidemiológicos demonstraram que níveis elevados de TGL estão independentemente associados de forma direta ao aumento do risco cardiovascular (BUDOFF, 2016; KIM et al., 2015). Entretanto, tais evidências têm sido questionadas por alguns autores que afirmam que os TGL em si não são diretamente aterogênicos, mas, seu potencial fator de risco para DCV se daria devido à sua associação com lipoproteínas aterogênicas remanescentes e com a apo-CIII (LUO; PENG, 2016; MILLER et al., 2011). A apo-CIII, especialmente, é uma apolipoproteína que regula o metabolismo dos TGL favorecendo a hipertrigliceridemia ao inibir a lipólise de lipoproteínas ricas em TGL dentre outros mecanismos (KAWAKAMI; YOSHIDA, 2009; LUO; PENG, 2016). Ademais, têm sido tida como um fator de risco independente para a formação de lesão aterosclerótica e de vários outros processos patológicos inflamatórios envolvidos na

aterosclerose, além de contribuir para o diabetes tipo I (KAWAKAMI; YOSHIDA, 2009; ZHENG, 2014; LUO; PENG, 2016).

Dadas essas evidências, altos níveis de colesterol total, LDL-c e TGL e baixos de HDL-c são associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (SANTOS et al., 2013; XAVIER et al., 2013). Por isso, frequentemente essas partículas têm sido usadas na forma de índices que funcionam como marcadores específicos para doenças cardiovasculares, como é o caso das relações colesterol total:HDL-c e HDL-c:LDL-c (WANG et al., 2001) e dos Índices de Castelli I e II que são a razão entre o colesterol total e o HDL-c e entre o LDL-c e o HDL-c, respectivamente (CASTELLI, 1988). Adicionalmente, os valores de HDL-c e TGL juntamente com os de circunferência de cintura, de pressão arterial e de glicemia de jejum são componentes do diagnóstico da Síndrome metabólica (GRUNDY et al., 2004).

A base fisiológica para o desenvolvimento da maioria dos eventos cardiovasculares é a aterosclerose (AMARENCO et al., 1994; RIBEIRO; SHINTAKU, 2004; SANTOS et al., 2013), doença inflamatória crônica de artérias de médio a grande porte, que é a principal causa básica de morte prematura em todo o mundo (KUTKUT et al., 2015). Ela é caracterizada pelo acúmulo e oxidação de gordura, particularmente de LDL-c, na camada íntima das artérias formando placas e levando, portanto, ao espessamento e à perda da elasticidade das paredes arteriais.

A aterosclerose é um processo complexo que envolve inflamação através da participação de citocinas inflamatórias (como fator de necrose tumoral  $\alpha$  e  $\beta$ , interleucina-1 e interferon- $\gamma$ ), disfunção endotelial, deposição de lipídio com formação de placa de gordura e ruptura de placas instáveis (ROSS, 1999). A formação da placa de ateroma ocorre desde a infância e seu desenvolvimento está intimamente relacionado aos hábitos de vida, sobretudo os alimentares (SANTOS et al., 2013).

## 2.6 DISLIPIDEMIAS E CONSUMO ALIMENTAR

As alterações em qualquer uma das frações de lipoproteínas são denominadas dislipidemias (ou dislipemias) (KRUMMEL, 2010). Dado que as dislipidemias são um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (STAPLETON et al., 2010), a luta contra a aterosclerose objetiva sobretudo a redução nos níveis de LDL-c e, em menor grau de evidência, a diminuição dos TGL e o aumento de HDL-c a fim de evitar e/ou impedir a progressão da placa aterotrombótica, bem como sua ruptura (SANTOS et al., 2013).

Valores de referência para o perfil lipídico variaram ao longo do tempo e muitas vezes foram alvo de polêmicas na comunidade científica. Na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2013 (XAVIER et al., 2013), os valores referenciais dos lipídios plasmáticos eram individualmente classificados em desejável, limítrofe, alto e muito alto, de acordo com o quanto era clinicamente esperado, aceito ou prejudicial à saúde cardiovascular. A LDL-c, particularmente, incluía ainda a possibilidade de categorização ótima (<100mg/dL), dado seu maior potencial aterogênico, bem como a fração colesterol não-HDL-c (<130mg/dL). A estratificação de risco era considerada à parte utilizando algoritmos como o Escore de Risco de Framingham (ERF), o Escore de Risco de Reynolds, o Escore de Risco Global (ERG) e o Escore de Risco pelo Tempo de Vida. Havia também a obrigatoriedade do jejum de 12h para a coleta de TGL, quando se desejasse estimar os valores LDL-c indiretamente a partir do TGL pela Fórmula de Friedewald.

Em 2017, foi publicada a mais recente diretriz nacional de dislipidemias trazendo mudanças em relação às recomendações anteriores. Nesse novo documento, chamado de Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FALUDI et al., 2017), a classificação, os valores de referência e os alvos terapêuticos foram determinados segundo o risco cardiovascular e o estado alimentado (estar ou não em jejum antes da coleta) a fim de conferir maior uniformidade e individualização ao tratamento.

O risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante é agora classificado em muito alto, alto, intermediário e baixo. O Risco muito alto está relacionado a indivíduos que têm doença aterosclerótica significativa com ou sem eventos clínicos, ou obstrução  $\geq 50\%$  em qualquer território arterial. O grupo de alto risco compreende indivíduos em prevenção primária portadores de aterosclerose na forma subclínica; de aneurisma de aorta abdominal; de doença renal crônica e em fase não dialítica; aqueles com concentrações de LDL-c  $\geq 190$  mg/dL; presença de diabetes tipos 1 ou 2, de LDL-c entre 70 e 189 mg/dL e de

Estratificadores de Risco (ER) ou Doença Aterosclerótica Subclínica (DASC), dois escores de risco cardiovascular no diabetes; pacientes com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL, homens com Escore de Risco Global (ERG) >20% e mulheres >10%, algoritmo que estima o risco de infarto do miocárdio, AVC, ou insuficiência cardíaca, fatais ou não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. No risco intermediário estão os indivíduos com ERG entre 5 e 20% no sexo masculino e entre 5 e 10% no sexo feminino ou ainda os diabéticos sem os critérios de DASC ou ER. Por fim, o baixo risco conta com pacientes com risco em 10 anos < 5%, calculado pelo ERG (FALUDI et al., 2017).

A consideração do critério do estado metabólico levantou grandes discussões. Hoje, alguns autores (DRIVER et al., 2016) e o consenso europeu (NORDESTGAARD et al., 2016) preconizam o fim do jejum para a rotina de coleta do perfil lipídico a fim de captar o real estado metabólico habitual dos indivíduos. A atual diretriz brasileira, entretanto, optou por não flexibilizar essa conduta pelo menos para os TGL porque estes são sensíveis ao estado alimentado e sua elevação no estado pós-prandial indicam maior risco cardiovascular. Assim, para coleta de TGL sem jejum o valor desejável é considerado < 175 mg/dL, caso o indivíduo esteja sem se alimentar, < 150 mg/dL. O colesterol total, a HDL-c, a LDL-c e colestreol não-HDL-c não sofrem influência do estado alimentado e por isso seus valores permaneceram iguais independentemente do jejum anterior à coleta.

A atualização sugere, ainda, a inclusão de um texto nos laudos laboratoriais informando que valores de colesterol total  $\geq 310$  mg/dL (para adultos) ou  $\geq 230$  mg/dL (crianças e adolescentes) podem ser indicativos de hipercolesterolemia familiar, um tipo de dislipidemia genética decorrente de mutações no gene LDL-R, se excluídas as dislipidemias secundárias, isto é, decorrentes de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas ou de medicamentos. A nova disposição de valores referenciais e de alvo terapêutico são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4: Valores de referência de lipídios plasmáticos e alvo terapêutico conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante em adultos

	Com jejum	Sem jejum	Categoria referencial
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	<190	<190	Desejável
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	>40	>40	Desejável
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	<150	<175	Desejável
<b>Categoria de risco</b>			
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	<130	<130	Baixo
	<100	<100	Intermediário
	<70	<70	Alto
	<50	<50	Muito alto
<b>Não HDL-c (mg/dL)</b>	<160	<160	Baixo
	<130	<130	Intermediário
	<100	<100	Alto
	<80	<80	Muito alto

Fonte: Faludi *et al* (2017)

Há várias formas de classificação das dislipidemias, porém em estudos epidemiológicos e para fins clínicos em que a tomada de decisão é necessária, a classificação segundo critérios laboratoriais é relevante. O Quadro 5 abaixo descreve a definição das dislipidemia considerando o estado alimentado no caso dos TGL, conforme dispõe a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI *et al.*, 2017).

Quadro 5: Classificação laboratorial das dislipidemias

<b>Dislipidemia</b>	<b>Parâmetro laboratorial</b>
Hipercolesterolemia isolada	LDL-c $\geq$ 160mg/dL isoladamente
Hipertrigliceridemia isolada	TGL em jejum $\geq$ 150 mg/dL (ou TGL $\geq$ 175 mg/dL sem jejum) isoladamente
Hiperlipidemia mista	LDL $\geq$ 160 associada a TGL $\geq$ 150mg/dL em jejum (ou TGL $\geq$ 175 mg/dL sem jejum)
Baixo-HDL-c	HDL-c <40 mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres, isoladamente ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TGL

Fonte: Faludi *et al.* (2017)

A definição de dislipidemias e de valores de referência não é unânime internacionalmente, exceto para HDL-c, o que dificulta algumas comparações. A definição brasileira de hipercolesterolemia e de hipertrigliceridemia considera elevações isoladas nos valores de LDL-c e TGL, respectivamente, isto é, sem que haja alterações concomitantes (hiperlipidemia mista) no perfil lipídico. Há ainda uma grande diversidade de categorias tomadas como referências nos estudos para valores de lipídios plasmáticos (desejável, limítrofe, alto e muito alto). A definição de hipercolesterolemia também é bastante divergente pois, por vezes, há alusão a valores distintos de LDL-c, ao uso de hipolipemiantes e até mesmo a concentrações de colesterol total. Por isso, nesta tese, os valores dos parâmetros laboratoriais para dislipidemias utilizados nos estudos estão sempre descritos quando diferirem da definição da atual diretriz brasileira apresentada por Faludi *et al.*(2017).

Estudo com a população ELSA-Brasil na linha de base mostrou que prevalências ajustadas por idade para alto LDL-c ( $\geq 130$  mg/dL ou uso de medicamento hipolipemiante), baixo-HDL-c e alto TGL ( $\geq 150$  mg/dL) foram 57,6% (IC95%: 56,2-58,4), 20,7% (IC95%: 20,3-21,2) e 23,2% (IC95%: 22,6-23,7), respectivamente, para mulheres e 58,8% (IC95%: 57,6-59,8), 14,7% (IC95%: 14,3-15,2) e 40,7% (IC95%: 40,2-41,5), respectivamente, para homens (SANTOS et al., 2016).

Além da genética, os principais fatores de risco para as dislipidemias são o estilo de vida e a dieta inadequados. Dentre os comportamentos não saudáveis, destacam-se o consumo de bebidas alcoólicas (KLOP; REGO; CABEZAS, 2013), o tabagismo (JAIN; DUCATMAN, 2018) e a inatividade física (SILVA et al., 2016). O excesso de peso caracteriza-se como condição clínica associada às dislipidemias (JUNG; CHOI, 2014; MESHKANI; ADELI, 2009). São descritas ainda, algumas doenças que estão relacionadas a alterações lipídicas como diabetes melitus tipo 2, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, hepatopatias crônicas, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, bulimia e anorexia (FALUDI et al., 2017).

Os diabéticos tipo II, geralmente, possuem um perfil lipídico desfavorável caracterizado por altos níveis de TGL e baixos de HDL-c devido à insulinemia aumentada e à redução da adiponectina. Também são descritas anormalidades qualitativas nas suas lipoproteínas, como partículas de LDL-c de menor tamanho que são mais aterogênicas, densas e ricas em TGL e de HDL-c com redução das propriedades antioxidantes e vasodilatadoras. De igual forma, o metabolismo de LDL-c se mostra alterado devido ao maior tempo de permanência da LDL-c

no plasma, o que pode promover a deposição de colesterol na parede arterial (VERGÈS, 2009).

A obesidade é outra condição de saúde que merece destaque, pois o tecido adiposo de indivíduos obesos têm produção desregulada de citocinas e adipocinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, leptina e resistina, que podem promover desordens endócrinas como resistência à insulina e lipólise (MESHKANI; ADELI, 2009; KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013; JUNG; CHOI, 2014). O resultado é uma maior liberação de ácidos graxos em todo o corpo, inclusive no fígado onde há síntese de VLDL-c que, além de precursora da partículas LDL-c, pode inibir a lipólise dos quilomícrons promovendo hipertrigliceridemia (KLOP et al., 2012). A hipertrigliceridemia, por sua vez, estimula a formação de partículas de HDL-c ricas em TGL as quais são mais susceptíveis de serem catabolizadas pela lipase hepática, levando assim à redução dos níveis de HDL-c plasmáticos (VERGÈS, 2009). Uma menor expressão de receptor hepático de depuração de VLDL-c e LDL-c (LDL-R) também é uma consequência e atrasa a remoção dessas lipoproteínas do plasma de indivíduos obesos, como no caso dos diabéticos (MESHKANI; ADELI, 2009).

Quanto aos fatores alimentares, sabe-se que gorduras são nutrientes importantes em nossa dieta e possuem amplas propriedades químicas que geram diversos efeitos metabólicos, tanto benéficos quanto maléficos (CASTRO-MARTÍNEZ et al., 2010). Por isso, embora a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003) recomende que até 30% da energia da dieta total seja proveniente de lipídios, há recomendações de consumo específicas para cada tipo de gordura (Quadro 6).

Os lipídios dietéticos relacionados às dislipidemias são os ácidos graxos saturados, ácidos graxos insaturados e os ácidos graxos *trans* (SIRI-TARINO; KRAUSS, 2016). Os ácidos graxos saturados presentes na gordura animal, nos laticíneos, no coco e no azeite de dendê e os ácidos graxos *trans* encontrados em produtos de panificação, biscoitos, margarina e em *fast food* em geral, aumentam o colesterol total e o LDL-c (CLIFTON, 2019). Além disso, a gordura *trans* têm o efeito adverso adicional de reduzir as concentrações de HDL-c sendo por isso, considerada a gordura dietética mais prejudicial dado seu maior potencial oxidante e inflamatório (SANTOS et al., 2012).



Quadro 6: Recomendações de consumo de macronutrientes, colesterol, sódio, frutas e vegetais e fibras da OMS (2003)

<b>Fator dietético</b>	<b>Meta (% da energia)</b>
Ácidos graxos totais	15-30%
Ácidos graxos saturados	<10%
Ácidos graxos poliinsaturados (PUFA)	6-10%
$\omega$ -6	5-8%
$\omega$ -3	1-2%
Ácidos graxos <i>trans</i>	<1%
Ácidos graxos monoinsaturados (MUFA)	Por diferença*
Carboidratos totais	55-75%
Açúcar simples	<10%
Proteína	10-15%
Colesterol dietético	<300 mg/dia
Cloreto de sódio (sódio)	<5g/dia (<2g/dia)
Frutas e vegetais	$\geq$ 400 g/dia
Fibras	>25g/dia

\*gordura total – (ácidos graxos saturados + ácidos graxos poli-insaturados + ácidos graxos *trans*)

Fonte: OMS (2003)

Por outro lado, ácidos graxos insaturados são benéficos para a saúde cardiovascular. Ácidos graxos monoinsaturados (MUFAS;  $\omega$ -9), como o ácido oleico encontrado no azeite, no abacate e em oleaginosas e, sobretudo, ácidos graxos poli-insaturados (PUFAS), como o ácido eicosapentaenoico (EPA) encontrado em peixes de água fria, têm ação hipolipemiante (TRIKALINOS et al., 2012). A proporção recomendada de PUFAS  $\omega$ -3: $\omega$ -6 é de 5-10:1, pois os primeiros têm ação anti-inflamatória e anti-trombótica enquanto os últimos apresentam efeitos pró-inflamatórios e pró-coagulantes (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005)

Os benefícios dos ácidos poli-insaturados  $\omega$ -3, particularmente, vão além do perfil lipídico. Estudos em animais e humanos têm mostrado que a suplementação com EPA tem efeito anti-aterosclerótico ao reduzir níveis de TGL, aumentar o HDL-c e melhorar a resistência à insulina (SAMAH, 2005; SCHUCHARDT et al., 2014; BOROW; NELSON; MASON, 2015; NELSON et al., 2017;). Há outros efeitos benéficos potenciais como: melhora da instabilidade das placas ateroscleróticas (AMANO et al., 2011), promoção de vasodilatação (OKUDA et al., 1997), resultando em reduções da pressão arterial e em melhora da fluidez da membrana (GELEIJNSE et al., 2002; CICERO et al., 2010; CABO; ALONSO; MATA, 2012;), redução do acúmulo de macrófagos e da agregação plaquetária

(YOKOYAMA et al., 2007; GAO et al., 2013). Todas essas funções têm colocado o EPA como uma terapia adjuvante às estatinas para redução do risco cardiovascular residual (BOROW; NELSON; MASON, 2015).

O colesterol alimentar já foi reconhecido como um dos vilões da saúde cardiovascular, porém após muitas controvérsias, se sabe que seu consumo não exerce muita influência no risco cardiovascular (KAPOURCHALI et al., 2016). A explicação é dada pela teoria da resposta individual ao colesterol dietético desenvolvida na década de 1980, que distingue indivíduos hipo-responsivos e uma proporção pequena de hiper-responsivos (30%) ao consumo de colesterol dietético (MCNAMARA et al., 1987). A variação da resposta interindividual pode ser devida a fatores como etnia, estado hormonal, obesidade e predisposição genética (polimorfismos E-4 e E-2 da ApoE) (MIETTINEN; GYLLING; VANHANEN, 1988; HERRON et al., 2002;). Além disso, sabe-se que a maioria do colesterol do organismo é produzida endogenamente (70%) e que existe um mecanismo fisiológico de controle de retroalimentação (KAPOURCHALI et al., 2016).

Foi demonstrado que o consumo de ovos, alimento rico em colesterol, não desequilibra a relação LDL-c/HDL-c, independentemente da responsividade ao colesterol da dieta, uma vez que o colesterol alimentar implica um incremento tanto no LDL-c quanto no HDL-c (MCNAMARA, 2014; KAPOURCHALI et al., 2016). Ademais, o consumo de colesterol tem sido associado a maior produção da subclasse de LDL-c-1 (ou padrão A) e ao aumento do tamanho das partículas de LDL-c, condições menos aterogênicas (HERRON et al., 2004; FERNANDEZ, 2010). Partículas de HDL-c de maior tamanho e, portanto, de potencial efeito protetor mais eficaz, também têm sido associadas à ingestão de colesterol dietético (FERNANDEZ, 2010; MUTUNGI et al., 2010).

Diante dessas evidências, a diretriz americana 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES AND U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2015) aponta que não há evidências suficientes para estabelecimento de um valor de corte para o consumo de colesterol. Similarmente, a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (FALUDI et al., 2017) não define ponto de corte para o consumo de colesterol. A diretriz europeia, no entanto, manteve a restrição da ingestão em diretriz publicada em 2019, conforme documentos anteriores da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003), da American

Heart Association (AHA) (KRAUSS et al., 2000) e do Institute of Medicine (IOM) (2005) que, em geral, recomendam consumo de colesterol dietético inferior a 300 mg/dia e a 200mg/dia, caso o indivíduo apresente DCV, alta LDL-c ou diabetes. A versão anterior do Guia alimentar para a população brasileira também recomendava restrições ao consumo de colesterol dietético (BRASIL, 2008).

Além dos lipídios de dieta, outros componentes alimentares estão relacionados ao prejuízo lipídico, como o excesso de carboidratos simples, em especial as bebidas adoçadas (MENSINK et al., 2003; VERGÈS, 2009), a baixa ingestão de fitosteróis encontrados exclusivamente em alimentos de origem vegetal (LI et al., 2018) e de fibras solúveis (HO et al., 2016; JOVANOVSKI et al., 2018). As fibras solúveis, especialmente, dentre outros mecanismos, se ligam aos ácidos biliares aumentando sua excreção nas fezes, o que impõe ao fígado maior conversão de colesterol em ácidos, diminuindo assim a disponibilidade do colesterol para a reabsorção êntero-hepática e para a incorporação às lipoproteínas (KAY, 1980). O psyllium e as betaglucanas, essas últimas encontradas no farelo de aveia, são as fibras solúveis mais estudadas no que tange à redução de LDL-c, porém não mostram efeitos sobre o HDL-c e os TGL (FALUDI et al., 2017).

O reconhecimento de todos esses fatores de risco para o desenvolvimento de dislipidemias faz com que, para além do uso da terapia medicamentosa centrada em geral no uso de estatinas, seja necessária a modificação do estilo de vida, eliminando ou reduzindo os comportamentos nocivos e melhorando a qualidade da alimentação (GENEST, 2003; SCHUNKERT et al., 2011). Os principais efeitos da modificação do estilo de vida sobre cada lipídio plasmático, sua magnitude e nível de evidência estão descritos no Quadro 7.

Diversos compostos antioxidantes, como o as vitaminas A, C, E e os flavonoides, têm sido estudados como potenciais barreiras para a modificação da LDL-c e posterior adesão à parede arterial (MOSCA et al., 1997; AVIRAM, 2001; AVIRAM et al., 2005; FUHRMAN; ZHANG; XU; LI, 2014). O mecanismo protetor se dá pela inibição das oxigenases celulares, como a nicotinamida-adeninaducleotídeo-fosfato-oxidase (NADPH) ou pela ativação de antioxidantes celulares como a glutatona e a PON1 presentes na HDL-c (FUHRMAN; AVIRAM, 2001; AVIRAM et al., 2005).

Padrões alimentares cardioprotetores como a Dietary Approaches to Stop Hipertension (DASH) e a Dieta do Mediterrâneo têm mostrado benefícios na lipemia de forma consagrada e consistente (SHEN et al., 2015; SIERVO et al., 2015). Nutracêuticos, como a levedura de

arroz-vermelho, têm sido apontados como opção para o tratamento das dislipidemias, especialmente quando o paciente apresenta efeitos colaterais com o uso de estatinas ou quando se deseja utilizar terapia baseada em agentes naturais (DUJOVNE, 2017). Outros suplementos nutricionais como o extrato de alho (RIED; TOBEN; FAKLER, 2013), a L-arginina (SCHULZE et al., 2009) e a L-carnitina (MALAGUARNERA et al., 2009) também têm sido destacados na literatura como opções de tratamento, além de micronutrientes como cálcio (WANG et al., 2017) e vitamina D (YIN et al., 2015) envolvidos na homeostase da lipemia e na prevenção da aterosclerose.

Todas essas questões colocam a alimentação saudável, em detrimento de alimentos industrializados, como essencial para a prevenção e tratamento das dislipidemias e por isso o consumo dos AUP deve ser desencorajado cada vez mais (BELLO; PORTUGAL, 2018).

Quadro 7: Modificações no estilo de vida, sua magnitude de efeito e nível de evidência segundo a European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)

<b>Modificações no estilo de vida</b>	<b>Magnitude do efeito</b>	<b>Nível de evidência</b>
<b>Para redução nos níveis de Colesterol total e LDL-c</b>		
Redução do consumo de ácido graxo saturado; evitar gordura <i>trans</i> ; aumento da ingestão de fitosteróis; aumento da ingestão de fibras; Suplementos à base de levedura de arroz-vermelho; redução do excesso de peso	++	A
Aumento na atividade física; redução do consumo de colesterol dietético	+	B
<b>Para redução nos níveis de TGL</b>		
Redução do peso corporal excessivo;	+	A
Aumento na atividade física; redução na ingestão total de carboidratos; uso de suplementos ômega-3 ( $\omega$ -3)	++	A
Substituição dos ácidos graxos saturados por insaturados	+	B
Redução da ingestão de bebidas alcoólicas	+++	A
Redução da ingestão de mono e dissacarídeos	++	B
<b>Para elevação nos níveis de HDL-c</b>		
Evitar gordura <i>trans</i> ; redução do peso corporal excessivo; e redução do carboidrato e sua substituição por ácidos graxos insaturados	++	A
Aumento da atividade física	+++	A
Ingestão moderada de bebida alcoólica	++	B
Cessaçãõ do tabagismo	+	B

Fonte: Adaptado de Mach(2020)

A magnitude do efeito (+++ =10%; ++ = 5-10%; +=<5%) e o nível de evidência referem-se ao impacto de cada modificação na dieta nos níveis plasmáticos de uma classe específica de lipoproteínas.

Níveis de evidência: A: dados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou metanálises; B: dados derivados de um ensaio clínico ou grandes estudos não randomizados; C: consenso formado por a partir da opinião de especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registros; TGL: triglicerídeos; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade.

## 2.7 CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E EFEITOS NOS LIPÍDIOS PLASMÁTICOS

Os AUP possuem justamente a composição nutricional capaz de favorecer o desenvolvimento de dislipidemias e outros desfechos metabólicos (POTI; BRAGA; QIN, 2017). Além disso, os aditivos e plastificantes utilizados no processamento podem atuar como disruptores endócrinos alterando vários caminhos metabólicos fisiológicos (BENJAMIN et al., 2017; JANARDHANAN, 2018; LASTER; BONNES; ROCHA, 2019). Entretanto, atualmente, há poucos estudos que avaliaram a associação entre o consumo de AUP e consequências no metabolismo lipídico. Em parte, isso se deve ao recente advento da NOVA, carecendo, sobretudo, de estudos longitudinais.

Até onde foi possível acessar a literatura, há dois estudos seccionais com adultos. No primeiro, Lavigne-Robichaud *et al* (2017) analisaram componentes da síndrome metabólica em 811 adultos indígenas no norte de Quebec, Canadá, e encontraram associação significativa entre o consumo de AUP definidos pela NOVA e prevalência de baixo-HDL-c (OR=2,05, IC95%: 1,25; 3,38). Não foi observada associação com prevalência de hipertrigliceridemia (OR=0,93, IC95%: 0,57;1,52). No segundo, recentemente publicado, Smaira *et al* (2020) estudaram 56 mulheres pós-menopausa com artrite reumatoide e não observaram associação estatisticamente significativa entre o consumo de AUP e nenhum lipídio plasmático, embora tenha sido observada associação com o Framingham risk score ( $\beta=0,06$ ; IC95%: 0,00-0,11) e com a hemoglobina glicada ( $\beta=0,04$ ; IC95%: 0,01;0,08). Em contrapartida, neste mesmo estudo, os alimentos *in natura* ou minimamente processados estiveram associados a menores níveis de LDL-c ( $\beta= -1,09$ ; IC95%:- 1,94; 0,24) e a menor risco cardiovascular em 10 anos ( $\beta= - 0,05$ ; IC95%:- 0,09; - 0,003). Um outro estudo seccional, porém desta vez com crianças com excesso de peso, não encontrou associação entre o consumo de alimentos chamados de industrializados processados (sem menção à NOVA) e nenhum marcador lipídico (RINALDI et al., 2016).

Estudos longitudinais também são escassos. Rauber *et al* (2015) acompanharam 345 pré-escolares de baixa renda em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, e observaram que o consumo de produtos ultraprocessados foi um preditor do aumento no colesterol total ( $\beta=0,430$ ;  $p=0,046$ ) e na LDL-c ( $\beta=0,369$ ;  $p=0,047$ ) na idade escolar. As alterações nos níveis de TGL, HDL-c e colesterol não-HDL-c não foram estatisticamente significativas. Nos Estados Unidos, Hall *et al* (2019), em ensaio clínico do tipo *cross over* anteriormente citado

nesta tese, estudaram dois grupos de 10 adultos aleatoriamente designados para receber dietas equivalentes em energia e nutrientes, porém diferindo quanto à extensão e ao propósito do processamento industrial. Observaram, no entanto, que os níveis de TGL e de HDL-C diminuíram significativamente em comparação à linha de base após as duas dietas. Os resultados controversos revelados por esses estudos podem ser explicados pelas particularidades de suas populações. Além disso, o tamanho amostral reduzido de alguns trabalhos pode impactar o poder estatístico capaz de evidenciar os efeitos.

Antes da instuição da NOVA, as consequências do consumo alimentar sobre os perfis lipídicos foram estudadas utilizando alimentos isolados pertencentes ao grupo dos AUP, padrões alimentares ou ainda índices de qualidade de dieta.

Duffey *et al* (2009), em estudo com adultos jovens da coorte Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), verificaram em análise seccional que os indivíduos do quartil mais alto de consumo de *fast food* apresentaram maiores concentrações de TGL ( $\pm 22,7$  mg/dL; IC95%: 9,1; 36,3) e menores concentrações de HDL-c (-5,4 mg/dL; IC95%: -8,3; -2,6), sem diferenças significativas quanto aos níveis de LDL-c. Na análise longitudinal, entretanto, não houve associação com mudanças em nenhum lipídio plasmático.

Alguns trabalhos longitudinais observaram associação entre o consumo de bebidas adoçadas e incidência de hipertrigliceridemia (DHINGRA *et al.*, 2007; DUFFEY *et al.*, 2010; BARRIO-LOPEZ *et al.*, 2013), de LDL-c elevado ( $LDL \geq 130$  mg/dL) (DUFFEY *et al.*, 2010) e de baixo-HDL-c (DHINGRA *et al.*, 2007).

Os estudos que utilizaram padrões alimentares como fatores de risco para alterações lipídicas representam a grande maioria das exposições alimentares em trabalhos com desfechos lipídicos. Na *et al* (2015) realizaram estudo prospectivo (4,2 anos de seguimento) de base populacional na China com o Harbin People's Health Study e observaram uma associação positiva significativa entre os escores do padrão alimentar “lanche” e a incidência de hipercolesterolemia (RR=1,72; IC95%: 1,14-2,59) e de hipertrigliceridemia (RR=1,39; IC95%: 1,13-1,75). Já seccionalmente, eles verificaram associação entre este padrão e colesterol total ( $\beta = 0,262$ ,  $p = 0,025$ ), LDL-c ( $\beta = 0,324$ ,  $p = 0,002$ ) e TGL ( $\beta = 0,253$ ,  $p = 0,035$ ) no *baseline*. Não houve associação com HDL-c ( $\beta = -0,025$ ,  $p = 0,268$ ). Seccionalmente também, Na *et al* (2019) observaram que o padrão alimentar “ocidental à base de farinha”, foi significativamente e positivamente associado às prevalências de hipercolesterolemia (colesterol total  $\geq 200$  mg/dL – OR=1,140 (0,998-1,302) e de LDL-c elevado (LDL-c  $\geq 130$  mg/dL – OR=1,189; IC95%: 1,033-1,367), mas não à prevalência de hipertrigliceridemia e de

baixo-HDL-c em população masculina coreana. Outros autores também utilizaram padrões alimentares em estudos seccionais e obtiveram resultados controversos (SHIN et al., 2014; DARANI ZAD et al., 2015).

O estudo de Mattei *et al* (2017) avaliou cinco índices de qualidade de dieta e não encontrou associação com mudança em nenhum lipídio plasmático após dois anos de seguimento. Lavigne-Robichaud *et al* (2017) em estudo seccional com população indígena do Canadá, também não observaram tal associação com dois índices de qualidade de dieta.

Frequentemente, quando as análises são estratificadas por sexo, estudos envolvendo padrões alimentares (VAN DAM et al., 2003; HTUN et al., 2017; JIEUL LEE; JIHYE KIM, 2018) e índices de qualidade (WANG et al., 2018) de dieta mostram diferenças entre homens e mulheres quanto à dislipidemia, havendo variação nos resultados. A literatura tem apontado que existem diferenças entre homens e mulheres quanto ao perfil cardiometabólico associado à qualidade da dieta (WANG et al., 2018).

As justificativas para tais disparidades ainda são pouco compreendidas, mas são descritos na literatura possíveis fatores envolvidos como as diferenças no consumo de nutrientes (HTUN et al., 2017), no status socioeconômico, as comorbidades e os fatores de risco cardiovasculares, os fatores genéticos (interação gene-gênero e os polimorfismos relacionados ao sexo), o nível lipídico basal e a dosagem e a eficácia medicamentosa (AL-ZAKWANI et al., 2018). Além disso, os hormônios sexuais exercem papel importante na regulação lipídica. Enquanto o estrogênio diminui os níveis de LDL-c e aumenta os de HDL-c, a testosterona tem um efeito adverso no perfil lipídico ao reduzir a HDL-c, justificando o fato de homens apresentarem problemas cardiovasculares mais precocemente que as mulheres (ROSSOUW, 2002).

Os estudos arrolados aqui mostram que na grande maioria das vezes, quer sejam os AUP utilizados como grupo de alimentos a partir da NOVA, quer sejam analisados como itens alimentares individuais, existe um efeito prejudicial sobre o perfil lipídico relacionado ao seu consumo alimentar excessivo. De igual forma, outros fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão, parecem estar relacionados ao consumo elevado desses produtos, constituindo uma evidência de que os AUP devem ser desencorajados.



## 2.8 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA NO BRASIL E NO MUNDO

A hipertensão arterial sistêmica é definida pela presença de pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. Frequentemente, se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (MALACHIAS et al., 2016). O Quadro 8 abaixo, define os valores que classificam o comportamento da pressão arterial em adultos, por meio de medidas casuais ou de consultório, os quais constam na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial elaborada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (MALACHIAS et al., 2016).

Quadro 8: Classificação da pressão arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação	PAS (mmHg)*	PAD (mmHg)*
Normal	$\leq 120$	$\leq 80$
Pré-Hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	$\geq 180$	$\geq 110$

\*pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD)

Malachias *et al.* (2016)

Considera-se ainda hipertensão sistólica isolada se a PAS  $\geq 140$  mmHg e PAD  $< 90$  mmHg, devendo a mesma ser classificada em estágio 1, 2 e 3, de acordo com os valores de PAS apresentados no Quadro 8 acima. Quando PAS e PAD situam-se em categorias diferentes de estágio, a maior categoria deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.

A hipertensão é o principal fator de risco para desenvolvimento de DCV, possui alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo, portanto, um problema de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Globalmente, estima-se que 18% das mortes (9,4 milhões) e 7% da carga de doença foram atribuídas à doença em 2010 (KULKOVA et al., 2012).

Em 2014, a OMS estimou que a prevalência global de hipertensão seria de 20% em maiores de 18 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013 (MALTA et al., 2016) estimou que 22,8% da população seria hipertensa, sendo essa prevalência maior entre os homens (25,8%) do que entre as mulheres (20,0%) e também mais elevada entre os mais velhos.

Estudo com a população da linha de base do ELSA-Brasil mostrou que dos 15.105 participantes, 35,8% foram classificados como hipertensos, sendo 40,1% em homens e 32,2% em mulheres (CHOR et al., 2015).

A literatura aponta como fatores de risco para a hipertensão marcadores genéticos, envelhecimento, estresse psicológico e raça negra (CHOR et al., 2015; MALACHIAS et al., 2016; MENDONÇA et al., 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Entretanto, sabe-se que grande parte da contribuição para a elevação da pressão arterial se deve aos fatores socioeconômicos, como a baixa escolaridade, e aos fatores comportamentais modificáveis, como consumo energético excessivo, excesso de peso, inatividade física, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo e alimentação inadequada. Quanto a esse último fator, são reconhecidos como prejudiciais a alta ingestão de sódio, de gordura saturada e o baixo consumo de potássio, de cálcio, de magnésio, de ácidos graxos poli-insaturados, de proteínas e, possivelmente, de vitamina D (SAVICA; BELLINGHERI; KOPPLE, 2010).

Dentre os fatores de risco dietéticos, o mais reconhecido é o alto consumo de sódio, componente do sal de cozinha e ingrediente sempre presente nos AUP. O mecanismo de elevação da pressão arterial ainda é pouco conhecido, mas estaria relacionado à manutenção do equilíbrio osmótico e aumento do volume extracelular, incluindo o compartimento intravascular (MALACHIAS et al., 2016).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (MALACHIAS et al., 2016) e a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013) recomendam que o consumo diário de sódio seja de até dois gramas, equivalente a cerca de cinco gramas de sal de cozinha (cloreto de sódio) ou, a menos de uma colher de chá rasa, e não menos do que 500mg. A redução do uso do sal é a melhor medida para prevenção e controle da hipertensão e suas consequências. Ela é considerada uma intervenção prioritária devido à sua alta viabilidade e potencial para beneficiar a população total (BRASIL, 2013). Por isso, muitos países estão trabalhando para

atingir o objetivo global de uma redução relativa de 30% na ingestão média de sal até 2025, por meio de acordos voluntários com a indústria de alimentos (BRASIL, 2019b).

No Brasil, estudo conduzido por Mill *et al* (2019) com dados da PNS (2013) estimou o consumo médio de sal em 9,34g/dia, sendo maior em homens (9,63g/dia) do que em mulheres (9,08g/dia) e não havendo diferenças em relação à faixa etária, raça/cor e escolaridade. Além disso, 58,2% dos brasileiros tiveram consumo de sódio estimado de 8 a 12g/dia ao passo que somente 2,4% da amostra apresentou consumo inferior a 5g/dia. Tendo em vista que o consumo médio de sal da população brasileira é, aproximadamente, o dobro do recomendado, a restrição de sal na dieta é desejável e benéfica não apenas para hipertensos, mas para a população de modo geral (BRASIL, 2013).

Diferente de outros países onde a ingestão de AUP é mais elevada, no Brasil, a maior parcela de consumo de sódio (74,4%) ainda provém do sódio extrínseco, isto é, do sal de cozinha adicionado, juntamente com condimentos à base de sal (SARNO *et al.*, 2013). Entretanto, o aumento do consumo de alimentos processados e, sobretudo, de AUP pode colocar o país numa situação semelhante a países como Estados Unidos, França e Reino Unido cuja principal fonte de sódio é proveniente desses produtos (SARNO *et al.*, 2013).

Um estudo que envolveu 10 países (Indonésia, Costa Rica, Fiji, África do Sul, Samoa, Índias, Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido e China) analisou o teor de sódio de 765 diferentes tipos de macarrão instantâneo a fim de avaliar o potencial de reformulação. De acordo com seus resultados, um pacote médio (57g a 98g) do produto contribuiu de 35% a 95% da recomendação da ingestão diária de sódio. Os autores ainda apontaram que os AUP contribuem com cerca de 80% do sódio da dieta nesses países (FARRAND *et al.*, 2017).

Estudo publicado em 2019 com 630 pacientes cardiopatas no sul do Brasil verificou que 64% da população estudada tinha ingestão de sódio superior a dois gramas/dia e que os AUP contribuíram com 33% da ingestão de sódio na dieta (CUNHA *et al.*, 2019).

Em contraste ao padrão alimentar ultraprocessado, há padrões de dietas saudáveis e cardioprotetoras que mostram evidências contundentes na redução da pressão arterial. O principal exemplo é a dieta DASH (do inglês The Dietary Approaches to Stop Hypertension diet) que tem mostrado benefícios, sobretudo em indivíduos negros cujo risco de desenvolvimento de hipertensão é sabidamente maior do que em outros grupos raciais

(TYSON et al., 2019). Ela é normossódica, baseada em frutas, vegetais, grãos integrais, laticínios e carnes com pouca gordura, nozes e leguminosas, reduzida em doces e em gordura saturada e rica em minerais importantes para o controle pressórico como potássio, cálcio e magnésio (OZEMEK et al., 2018). Apesar de o principal objetivo ser o combate à hipertensão, o plano DASH também tem mostrado benefícios sobre diminuição nos níveis de colesterol total e LDL-c, o que por sua vez, se traduz em redução de aproximadamente 13%, no escore de risco de Framingham para infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e doença arterial coronariana. Efeitos sobre os níveis de TGL, glicemia e HDL-c não são observados (SIERVO et al., 2015).

A dieta do Mediterrâneo é um outro padrão com efeitos positivos sobre os níveis pressóricos. Da mesma forma que a DASH, é rica em frutas, hortaliças e cereais integrais, entretanto, inclui alta quantidade de azeite, peixes e oleaginosas, além de ingestão moderada de vinho, não incluindo outras bebidas alcoólicas que sabidamente são fator de risco para hipertensão (MARTINI, 2019). Estudo com a população ELSA-Brasil evidenciou uma relação dose-resposta para o consumo de álcool (g/semana) na PAS e na PAD. O consumo de álcool foi associado à hipertensão em homens cujo consumo é moderado (OR = 1,69; IC95%: 1,35-2,11) e excessivo (OR = 2,70; IC95%: 2,04-3,59). As mulheres, por sua vez, tiveram quase três vezes mais chances de apresentar hipertensão quando apresentam consumo excessivo de álcool (OR = 2,86, IC95%: 1,77-4,63) e bebedores compulsivos de ambos os sexos que bebem mais de duas a três vezes por mês tiveram aproximadamente 70% mais chances de serem hipertensos (SANTANA et al., 2018).

Desta forma, fica claro que os comportamentos têm papel relevante na prevenção e no tratamento da hipertensão e que a alimentação baseada em alimentos *in natura* ou minimamente processados em detrimento dos AUP pode ser especialmente eficaz como medida cardiorprotetora.

## 2.9. CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL

Assim como para as dislipidemias, grandes estudos prospectivos que avaliem o impacto do consumo de AUP na incidência de hipertensão e nas alterações na pressão arterial ainda são poucos (LACRUZ et al., 2015; MENDONÇA et al., 2016b).

Até o momento, o único estudo prospectivo encontrado que avaliou o efeito do consumo de AUP sobre a incidência de hipertensão é o de Mendonça *et al* (2016b), em coorte da Universidade de Navarra, Espanha. Os autores verificaram que os indivíduos do tercil mais alto de consumo possuíam risco maior de desenvolver hipertensão quando comparados aos menores consumidores (hazard ratio – HR = 1,21; IC95%: 1,07-1,37).

Seccionalmente, Lavigne-Robichaud *et al* (2017) estudaram 811 indígenas no norte de Quebec, Canadá e não observaram associação entre o consumo de AUP com a prevalência de hipertensão. Em trabalho recente, também seccional, Smaira *et al* (2020) estudaram 56 mulheres pós-menopausa com artrite reumatoide, e não observaram associação estatisticamente significativa entre o consumo de AUP e níveis de PAS e PAD.

Anteriormente à NOVA, alimentos isolados que pertencem ao grupo dos ultraprocessados foram analisados em alguns estudos, como o de Lajous *et al* (2014) que acompanharam o efeito do consumo de carnes não processadas e processadas na pressão arterial de 44.616 mulheres francesas saudáveis na linha de base e observaram que somente a ingestão de carne processada se associava com a hipertensão (HR: 1,17; IC95%: 1,09-1,26).

Alguns estudos que envolveram grandes coortes, como Framingham Heart Study e a Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, observaram que o maior consumo de bebidas açucaradas aumentou significativamente o risco de desenvolver hipertensão e DCV (JAYALATH et al., 2015; XI et al., 2015).

Alguns trabalhos cuja exposição são padrões alimentares ou índices de qualidade de dieta também foram conduzidos. Jiang *et al* (2015), por exemplo, estudaram 10.389 participantes de baixa renda, com 18 a 75 anos no *baseline*, do The Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) e verificaram que o aumento de um desvio-padrão no escore do padrão alimentar “ocidental” (carne, aves, leite, ovos, pão e frutas) foi relacionado ao um aumento anual de 0,07 mmHg ( $p = 0,005$ ) na PAS, após mediana de 6,7 anos de seguimento.

Os autores, entretanto, não encontraram associação quando analisaram segundo quartis de consumo. Van Dam *et al* (2003) não observaram efeito de padrões alimentares sobre a pressão arterial sistólica em 19.750 adultos de 20 a 65 anos do The Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands (MORGEN Study) em modelo ajustado por IMC, porém sem considerar esse ajuste, verificou-se associação em mulheres ( $\beta=1,32$ ,  $p<0,01$ ).

O estudo de Mattei *et al* (2017), com 1194 indivíduos de 45 a 75 anos, do estudo Boston Puerto Rican Health Study, utilizou cinco diferentes índices de qualidade de dieta e nenhum deles mostrou associação com mudanças nos níveis pressóricos após dois anos de acompanhamento.

Diante desses achados, as evidências dos estudos seccionais baseadas na NOVA não têm encontrado associações significativas entre o consumo de AUP e hipertensão arterial. Já as evidências dos estudos longitudinais são ainda mais escassas e não incluem mudanças nos componentes pressóricos sistólico e diastólico ao longo do tempo. Ao mesmo tempo, estudos com exposições de consumo alimentar que não se basearam na NOVA são controversos e, por isso, existe a necessidade de enlucidar e solidificar o conhecimento sobre o tema.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **Objetivo geral:**

Estimar os efeitos do consumo de alimentos ultraprocessados sobre os lipídios plasmáticos e a pressão arterial em adultos do Estudo Longitudinal de Saúde do adulto (ELSA-Brasil).

#### **Objetivos específicos:**

- 1) Descrever os lipídios plasmáticos e variáveis sociodemográficas, de estilo de vida e alimentares segundo tercís de consumo de alimentos ultrarprocesados em homens e mulheres do ELSA-Brasil (artigo 1);
- 2) Estimar a associação entre o consumo de alimentos ultrarprocesados, mudanças nos perfis lipídicos e incidência de dislipidemias em homens e mulheres do ELSA-Brasil (artigo 1);
- 3) Descrever os níveis pressóricos e variáveis sociodemográficas, de estilo de vida e alimentares segundo tercís de consumo de alimentos ultrarprocesados em adultos do ELSA-Brasil (Artigo 2);
- 4) Estimar a associação entre o consumo de alimentos ultrarprocesados e mudanças na pressão arterial e incidência de hipertensão arterial em adultos do ELSA-Brasil (Artigo 2).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E DELINEAMENTO

Esta tese é constituída por dois artigos de análise longitudinal com dados da linha de base e da primeira visita de acompanhamento do ELSA-Brasil. O primeiro trata da associação entre os AUP e mudanças nos lipídios plasmáticos e incidência de dislipidemias. O segundo visa a verificar os efeitos dessa mesma exposição nas mudanças na pressão arterial e na incidência de hipertensão.

O ELSA-Brasil é uma coorte prospectiva multicêntrica composta por servidores públicos de seis instituições públicas, localizadas em diferentes estados do país: as universidades federais da Bahia (UFBA), Espírito Santo (UFES), Minas Gerais (UFMG) e do Rio Grande do Sul (UFRGS); a Universidade de São Paulo (USP); e a Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (FIOCRUZ - RJ) (SCHMIDT et al., 2015). Seu objetivo é contribuir com informações relevantes sobre desenvolvimento e progressão de doenças crônicas clínicas, particularmente doenças cardiovasculares e diabetes (AQUINO et al., 2012).

A população foi constituída por voluntários recrutados por meio de anúncios no local e por rádio, correspondências, outdoors e telefonemas e também por pessoas recrutadas ativamente a partir de listas de funcionários fornecidas pelas instituições. O recrutamento foi baseado em cotas predefinidas de gênero, idade e nível operacional, feitas para obter proporções semelhantes de participantes nessas categorias. Mais informações sobre recrutamento e seleção são descritas em outro artigo (AQUINO et al., 2013).

Os critérios de exclusão do ELSA-Brasil na linha de base foram: estar grávida ou ter estado há menos de quatro meses, ter dificuldade grave de comunicação ou cognitiva e, se aposentado, residir fora da região metropolitana correspondente à instituição de estudo (AQUINO et al., 2013). Os critérios de exclusão utilizados nos dois artigos de que se trata essa tese estão descritos nesses próprios trabalhos devido às particularidades de cada um.

A linha de base do ELSA-Brasil (onda 1) ocorreu no período de 2008 a 2010, na qual participaram 15.105 indivíduos de 35 a 74 anos, ativos (n=12.096) ou aposentados (n=3.009). Nela a coleta de dados ocorreu em dois momentos distintos: Fase 1, chamada de pré-



arrolamento, que incluía o recrutamento (confirmação de interesse em ser participante, confirmação de elegibilidade e dos dados de identificação), a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a primeira parte da entrevista com duração de 30 a 45 minutos, nos locais de trabalho, ou na sede de um dos seis Centros de Investigação (CI) a que o participante corresponde; Fase 2, o arrolamento propriamente dito, no CI, no qual o participante passava por medidas, exames e pela segunda parte da entrevista. Essa forma de abordagem dividida tornava o processo menos cansativo para o participante aumentando a adesão (AQUINO et al., 2013).

Os participantes passaram por exames clínicos, laboratoriais e entrevista com questionário estruturado aplicado face a face que abordava questões sobre condições socioeconômicas, estilo de vida, trabalho e saúde (MILL et al., 2013). O processo de elaboração do questionário envolveu seleção de temas, oficinas, audioconferências, consultas a especialistas e a questionários já desenvolvidos, pré-testes e estudos pilotos (CHOR et al., 2013). Anualmente, os participantes são contactados via telefone a fim de informarem alterações em sua saúde (AQUINO et al., 2013). Em 2012-2014, ocorreu a primeira visita de acompanhamento na qual 14.014 participantes retornaram para realizar novos exames, medidas e entrevistas, representando uma taxa de adesão de 94%.

#### 4.2. GARANTIA DE QUALIDADE

As equipes foram treinadas e certificadas a fim de garantir o mesmo padrão de coleta em todos os CI. A equipe de coleta contou com uma rede de supervisores que oferecia apoio e participava de reuniões e de visitas cruzadas nos outros centros de investigação, esclarecia dúvidas e revisava os questionários, assegurando a qualidade do preenchimento. Além disso, havia uma plataforma de dados para armazenamento de arquivos e troca de mensagens e periodicamente gravavam-se as entrevistas para posterior avaliação (FEDELI et al., 2013; SCHMIDT et al., 2013).

Para garantir a qualidade, repetiram-se algumas medidas em subamostra como perímetro de cintura, PAS e PAD que obtiveram coeficiente de correlação intraclassa (ICC) de 0,99, 0,88 e 0,89, respectivamente em avaliação teste-reteste, indicando, portanto, boa confiabilidade na aferição das medidas (SCHMIDT et al., 2013).

O estudo contou ainda com um sistema híbrido, composto por dois biorepositórios centrais e um biorepositório banco local em cada CI, constituídos de acordo com as melhores práticas de estocagem de material biológico (PEREIRA et al., 2013). O processamento das amostras foi realizado nos laboratórios locais por questões logísticas e de custo com transporte, porém os exames foram centralizados em um único laboratório no Hospital da Universidade de São Paulo aumentando a padronização (FEDELI et al., 2013).

A equipe do estudo forneceu vestimentas padronizadas para a realização dos exames antropométricos e clínicos. Os exames laboratoriais foram coletados seguindo protocolos padronizados com o participante em 12h de jejum noturno.

#### 4.3. VARIÁVEIS DOS ESTUDOS

As variáveis aqui descritas constituem todas as variáveis utilizadas nos dois artigos apresentados nesta tese. O consumo de AUP é a exposição de ambos os trabalhos que diferem apenas quanto ao desfecho. Muitas das covariáveis são comuns aos dois artigos e estão melhor detalhadas juntas nesta seção.

##### 4.3.1. Exposição

O consumo alimentar foi estimado na linha de base (2008-2010) através de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semi-quantitativo, com 116 itens alimentares referentes ao consumo habitual (últimos 12 meses). Para cada item alimentar, havia oito opções de resposta quanto à frequência de consumo: “mais de 3 vezes/dia”, “2-3 vezes/dia”, “1 vez/dia”, “5-6 vezes/semana”, “2-4 vezes/semana”, “1 vez/semana”, “1-3 vezes/mês” e “nunca/quase nunca”, disponíveis também em um cartão dado ao participante a fim de facilitar sua escolha, sem necessidade de memorização. Um kit de utensílios alimentares padronizados foi incorporado no momento da aplicação do QFA em todos os centros para facilitar a identificação das medidas caseiras (MOLINA et al., 2013).

O QFA ELSA-Brasil foi construído a partir de um QFA desenvolvido e validado no Brasil por Sichieri & Everhart (1998) em 1998, com lista de alimentos baseada em dados de inquéritos populacionais realizados na década de 1980. Foi realizado um estudo prévio que

contou com a aplicação de 100 recordatórios de 24 horas (R24h) em indivíduos não elegíveis para o estudo, porém com características semelhantes às dos participantes ELSA-Brasil. Protocolos, treinamento de entrevistadores, álbum fotográfico de porções de alimentos e utensílios alimentares garantiram a padronização necessária. Os alimentos/preparações e bebidas que obtiveram frequência maior que 10% foram adicionados à lista preliminar de alimentos do QFA ELSA-Brasil. Posteriormente, foram incluídos os alimentos regionais ou marcadores de consumo diferenciado (MOLINA et al., 2013).

O processo de verificação da reprodutibilidade e de validação do QFA na população ELSA-Brasil envolveu uma subamostra aleatória de 281 participantes. Foi realizado teste-reteste e foram aplicados três registros alimentares em três momentos distintos entre os dois QFA com intervalo de quatro meses entre cada um deles, a fim de captar a sazonalidade da alimentação ao longo do ano. Medidas de padronização foram novamente adotadas. Como resultado, observou-se que o QFA ELSA-Brasil apresentou coeficientes de correlação intraclasse (CCI) que variaram de 0,55 a 0,83 para proteína e vitamina E, respectivamente, na avaliação da confiabilidade e CCI que variaram de 0,20 a 0,72 para selênio e cálcio, respectivamente, na avaliação da validade. Concordâncias exata e adjacente entre os métodos variaram de 82,9% para vitamina E a 89% para lipídio e cálcio (média 86%). A discordância média verificada foi de 13,6%. Conclui-se, portanto, que o QFA do ELSA-Brasil apresenta confiabilidade satisfatória para todos os nutrientes e validade relativa razoável para energia, macronutrientes, cálcio, potássio e vitaminas E e C (MOLINA et al., 2013).

A composição nutricional e energia dos alimentos de todos os itens QFA foram estimadas através do software de dados *Nutrition Data System for Research* (NDSR), da Universidade de Minnesota (2010) que inclui mais de 18 mil alimentos e sete mil produtos industrializados, possibilitando a análise de um número considerável de nutrientes e substâncias presentes nos alimentos/preparações. O NDSR também permite escolher ingredientes e formas de preparação como parte do processo de extração de dados dietéticos. Foi imputado o respectivo percentil 99 de consumo para os participantes com consumo acima do valor desta separatriz. O conteúdo energético de cada item alimentar foi obtido pela multiplicação da quantidade de cada nutriente em g pela quantidade de kcal/g. Desta forma, obteve-se a energia diária total ingerida (kcal/dia) para cada participante.

Os AUP foram identificados a partir da NOVA, atual classificação de alimentos que considera extensão e o propósito de seu processamento (MONTEIRO et al., 2016). A relação

dos alimentos classificados como AUP no ELSA-Brasil está descrita no trabalho de Simões *et al.*(2018) e também apresentadas no Quadro 9 abaixo.

Quadro 9: Alimentos/bebidas considerados como ultraprocessados no ELSA-Brasil

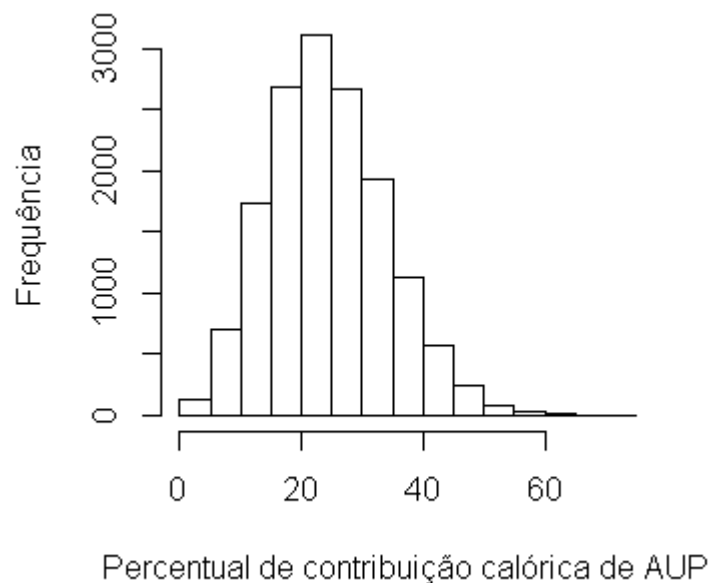
Grupo	Alimentos
Pães	Pão de forma/pão sírio/pão torrado, pão light (branco ou integral), pão doce/caseiro, pão integral/centeio, pão de queijo
Bolos	Bolo simples (sem recheio), bolo recheado/torta/cuca
Biscoitos	Biscoito salgado, biscoito doce
Molho/gordura	Maionese, margarina
Produtos lácteos	Iogurte, requeijão
Embutidos/defumados	Linguiça/chouriço/salsichão, bacon/toucinho/torresmo
Carnes	Hambúrguer (Bife)
Frios	Frios light, presunto/mortadela/salame/patê
<i>Fast foods</i>	Pizza, macarrão instantâneo, salgados assados, salgados fritos, cachorro-quente, sopa instantânea
Sorvete	Sorvete cremoso, picolé de frutas
Doces	Caramelo/bala, gelatina, chocolate em pó/achocolatado, chocolate barra/bombom/docinho, pudim/mousse, chimia/geleia, barra de cereais
Bebidas	Refrigerante, suco industrializado, suco artificial, destilados
Prato típico	Acarajé

Originalmente, no QFA Elsa-Brasil havia um item de frequência de pães que englobava os tipos francês, de forma, sírio e torrado e, desses, o primeiro se enquadra no grupo dos alimentos processados (pelo menos quando se postula que não foram incluídos aditivos em sua composição), enquanto os demais no grupo dos AUP. Para distinguir esses itens, consideramos que 78,5% dos pães eram do tipo francês e 21,5% correspondiam aos

demais tipos de pães. Essas proporções foram identificadas nos registros alimentares aplicados em subamostra do ELSA-Brasil para validação do QFA (MOLINA et al., 2013).

O consumo energético dos AUP foi obtido pela soma da energia dos alimentos presentes no QFA que se enquadravam nessa categoria. O percentual calórico proveniente dos AUP em relação à energia total ingerida/dia (kcal/dia), principal variável relacionada ao consumo de AUP na literatura, foi calculado e categorizado em tercís (baixo, médio e alto consumo), sendo a variável de consumo (exposição) em questão utilizada. A figura 4 abaixo apresenta a distribuição do percentual da contribuição calórica proveniente dos AUP em relação à caloria total ingerida para toda a população da linha de base do ELSA-Brasil (15.105) em sua forma contínua, isto é, antes de sua categorização e da aplicação dos critérios de exclusão em cada um dos artigos. O consumo médio de AUP na linha de base do ELSA-Brasil foi de 24,4% (SD=9,7) variando de 0 a 73,8%. A mediana foi de 23,6% e o primeiro e terceiro quartis foram 17,5 e 30,6%, respectivamente.

Figura 4: Distribuição da variável percentual de contribuição calórica dos AUP em relação à caloria total ingerida/dia (ELSA-Brasil, n=15.105)



A proporção de contribuição calórica proveniente dos AUP é considerada um indicador ou uma medida síntese da qualidade nutricional da dieta. Por isso, é recomendada pelo

International Network for Food and Obesity/non-communicable diseases Research, Monitoring and Action Support (INFORMAS), um sistema internacional de monitoramento do ambiente alimentar sendo utilizada nacional e internacionalmente (VANDEVIJVERE et al., 2013). A crítica mais importante relacionada a essa variável é o fato de que ela não considera AUP não calóricos como bebidas adoçadas artificialmente. Assim, alguns autores têm utilizado a gramatura (g) de AUP em relação à gramatura total ingerida/dia (SETYOWATI; ANDARWULAN; GIRIWONO, 2018; SROUR et al., 2019). Entretanto, como as densidades de diferentes tipos de AUP diferem (por exemplo, lanches salgados *versus* bebidas), não existe um método ideal de ponderação, o que foi reconhecido também por alguns desses autores (SROUR et al., 2019). Nesta tese, optou-se por utilizar a variável na forma de proporção.

#### **4.3.2. Desfechos**

##### **4.3.2.1. Lipídios plasmáticos**

Foram considerados lipídios plasmáticos os níveis sanguíneos de LDL-c, HDL-c e TGL em mg/dl. As medidas foram realizadas na linha de base (2008-2010), e na primeira visita de acompanhamento (2010-2012) utilizando os mesmos procedimentos de coleta padronizados em todos os CI do ELSA-Brasil, e seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. Foi utilizado o método enzimático colorimétrico para obtenção dos valores de TGL. Já para os valores de HDL-c e LDL-c, lançou-se mão do método colorimétrico homogêneo sem precipitação e da Equação de Friedewald, respectivamente. Todas as medidas dos marcadores lipídicos sanguíneos foram realizadas no equipamento ADVIA 1200 Siemens® e em todas as coletas os participantes estavam em jejum de 12h (FEDELI et al., 2013).

##### **4.3.2.2. Dislipidemias**

As dislipidemias foram classificadas segundo os critérios da Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI et al., 2017) da seguinte forma: Hipercolesterolemia isolada (LDL-c  $\geq$  160 mg/dL isoladamente),

Hipertrigliceridemia isolada ( $TGL \geq 150$  mg/dL isoladamente), Hiperlipidemia mista ( $LDL-c \geq 160$  mg/dL associada a  $TGL \geq 150$  mg/dL) e Baixo-HDL-c ( $HDL-c < 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres, isoladamente ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TGL).

#### **4.3.2.3. Pressão arterial sistólica e Pressão arterial diastólica**

A Pressão arterial sistólica (PAS) e Pressão arterial diastólica (PAD) foram aferidas com procedimento padrão, por meio de aparelho oscilométrico (Omron HEM 705CPINT) validado, após um período de descanso de cinco minutos, com participante sentado, em ambiente silencioso e com temperatura controlada (20-24 °C). Os participantes estavam com a bexiga vazia e em jejum noturno de 12h. Três medições consecutivas foram realizadas, no braço esquerdo, com intervalo de um minuto e a média das duas últimas medidas foi considerada, nas análises, como os valores da pressão arterial casual em mmHg. As medições foram realizadas seguindo o mesmo procedimento padrão na linha de base (2008-2010) e na primeira visita de acompanhamento (2012-2014) (MILL et al., 2013).

#### **4.3.2.4. Hipertensão arterial sistêmica**

A hipertensão no ELSA-Brasil e neste estudo foi definida considerando dois critérios (SCHMIDT et al., 2015). O primeiro foi a  $PAS \geq 140$  mmHg e/ou  $PAD \geq 90$  mmHg, conforme descrito pela Sociedade Brasileira de Cardiologia(2016). O segundo constituiu o uso de medicação anti-hipertensiva, durante as últimas duas semanas, confirmado por meio de receitas médicas e relato na entrevista através da pergunta: “Algum dos medicamentos que o sr(a) tomou nas últimas duas semanas é para hipertensão (pressão alta)?”

#### **4.3.3. Covariáveis**

As covariáveis que foram aferidas por meio de entrevista foram sexo (masculino e feminino), idade (em anos e de forma categórica na análise descritiva: 35-44, 45-54, 55-64 e 65 anos ou mais), raça/cor da pele (brancos, pardos e pretos – as categorias amarelos e indígenas não foram consideradas no estudo), nível de escolaridade (até ensino fundamental

completo, ensino médio completo e ensino superior/pós-graduação), tabagismo (nunca fumante, ex-fumante e fumante) e consumo de bebida alcoólica (não bebedor, bebedor moderado e bebedor excessivo, sendo este último considerado quando ingestão >210g/semana para homens e >140g/semana para mulheres).

A atividade física foi avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (CRAIG et al., 2003), versão longa, domínio de lazer, e classificada como Fraca (aqueles que não praticam nenhuma atividade ou são insuficientes para atender às outras categorias), Moderada (aqueles que praticam três ou mais dias de atividade de alta intensidade durante pelo menos 20 minutos por dia; ou cinco ou mais dias de atividade de intensidade moderada e/ou caminhar durante 30 min por dia; ou cinco ou mais dias de qualquer combinação entre caminhada, moderada ou atividade de intensidade, atingindo um mínimo de 600 MET-min/semana); e Forte (aqueles que praticam atividade de alta intensidade durante três dias por semana, atingindo um mínimo de 1500 MET-min/semana; ou sete dias de qualquer combinação entre caminhada e atividade de intensidade moderada ou alta, atingindo um mínimo de atividade física de 3000 MET-min/semana).

O uso de medicamentos hipolipemiantes e anti-hipertensivos (sim/não) foi avaliado com base no relato, em receitas e em medicamentos trazidos pelos participantes na entrevista. Os medicamentos hipolipemiantes considerados foram estatinas (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, pivastatina, rosuvastatina), fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, genfibrozila), ácido nicotínico e ezetimiba. Já os anti-hipertensivos foram: benazepril, captopril, delapril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, candesartana, irbesartana, losartana, olmesartana, telmisartana, valsartana, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, furosemida, bumetanida, amilorida, espironolactona, triantereno anlodipino, felodipino, lercanidipino, levanlodipino, manidipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, diltiazem, verapamil, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol, metildopa, clonidina, doxazosina, prazosina, hidralazina, minoxidil, alisquireno e rilmenidina.

O diabetes autorreferido (não/sim) foi avaliado por meio da pergunta “*Alguma vez um médico lhe informou que o (a) senhor(a) teve ou tem diabetes?*”. O diabetes diagnosticado (não/sim) foi definido pelo uso de medicamentos antidiabéticos, nas últimas duas semanas ou ainda por identificação de valores de exames laboratoriais, que atingiram o limiar para glicemia de jejum (glicemia $\geq$ 126 mg/dL), teste de tolerância oral à glicose (TOTG $\geq$ 200



mg/dL) ou hemoglobina glicada ( $HbA1C \geq 6,5$ ), de acordo com a American Diabetes Association (2014) e descrito em outros lugares (SCHMIDT et al., 2015). No artigo que aborda a hipertensão, preferiu-se utilizar o diabetes autorreferido uma vez que o conhecimento da condição poderia influenciar o hábito alimentar. Já artigo que avaliou o perfil lipídico, optou-se por utilizar diabetes diagnosticada porque é reconhecida a influência da doença no metabolismo do colesterol e dos TGL.

O peso corporal (kg) foi medido em balança eletrônica com capacidade máxima de 300 kg (Toledo, São Bernardo do Campo, Brasil), com o participante em jejum, bexiga vazia, vestindo roupas padronizadas e sem objetos pessoais. A estatura (cm) foi medida com antropômetro até o 0,1 cm mais próximo (Seca-SE-216, Hamburgo, Alemanha). O estado nutricional foi avaliado por meio do IMC, que foi calculado através da divisão entre o peso (kg) e a estatura ao quadrado ( $m^2$ ), sendo utilizado de forma categórica na análise bivariada (baixo peso/eutrofia, sobrepeso, obesidade) e de forma contínua na múltipla ( $Kg/m^2$ , respectivamente). Indivíduos com baixo peso foram somados aos eutróficos devido à baixa prevalência de indivíduos nessa condição na população de estudo.

Adicionalmente, foram utilizadas as principais variáveis alimentares relacionadas às dislipidemias e à hipertensão, obtidas pelo QFA e quantificadas pelas tabelas do NDSR. São elas: carboidratos (g), monossacarídeos (g - glicose, frutose e galactose), dissacarídeos (g - sacarose, lactose e maltose), açúcar adicionado (g - açúcares e xaropes adicionados durante o processamento: açúcar refinado, mascavo, xarope de milho, xarope e malte, melado, frutose líquida, mel, dextrose anidra e cristalina), açúcar total (g - açúcar de mesa, açúcar utilizado na preparação de refeições e açúcares adicionados aos AUP, além do mel, xaropes e sucos de frutas com adição de açúcar), fibras solúveis (g), gorduras totais (g), gordura saturada (g), gordura *trans* (g), colesterol dietético (g), ômega 3 ( $\omega$ -3), ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e ácidos graxos poliinsaturados (PUFA).

O consumo de sódio estimado (g/dia) não foi obtido do QFA, pois este foi estimado por meio do sódio excretado em amostra de urina de 12h, conforme descrito por Pereira *et al.* (2015). O método padrão-ouro para estimar a ingestão diária de sódio é a amostra urina de 24h, porém por questões logísticas, o ELSA-Brasil optou por utilizar a coleta de urina de 12h, uma vez que a mesma apresentou forte correlação de 0,76 com urina de 24h (MILL et al., 2012).

Todas as co-variáveis, exceto as alimentares, foram obtidas na linha de base (2008-2010) e na primeira visita de acompanhamento (2012-2014).

#### 4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises descritivas foram realizadas segundo tercís de consumo de AUP de forma que variáveis contínuas foram apresentadas com suas médias e desvios-padrões, ao passo que variáveis categóricas com número e percentual.

Em ambos os artigos, o modelo de regressão de efeitos mistos foi aplicado sendo a forma linear para verificar a mudanças nos lipídios plasmáticos e nos níveis de PAS e PAD relacionadas ao consumo de AUP e a forma logística para analisar a incidência de dislipidemia e hipertensão associadas ao consumo de AUP após quatro anos de seguimento.

O modelo de efeitos mistos é um método adequado para dados longitudinais, pois descreve as mudanças na tendência temporal considerando a correlação entre as medidas repetidas no mesmo indivíduo, podendo acomodar dados desbalanceados e tanto medidas invariantes no tempo quanto medidas dependentes do tempo (FITZMAURICE; LAIRD; WARE, 2011).

Nessa modelagem, a resposta média é dada pela combinação dos efeitos nos indivíduos com os efeitos populacionais e cada indivíduo tem o seu intercepto e sua inclinação. O efeito populacional é aquele que é compartilhado por todos sendo chamado de efeito fixo. O efeito individual expressa aquela característica única de um indivíduo em particular (FITZMAURICE; LAIRD; WARE, 2011). A inclusão do efeito aleatório no modelo permite que os indivíduos variem entre si, diferindo da média populacional, evidenciando, assim, a heterogeneidade natural entre os indivíduos decorrente de fatores genéticos ou ambientais não medidos que poderiam atuar como confundidores (FAUSTO et al., 2008). Dessa forma, com a inclusão dos efeitos aleatórios, ajusta-se o modelo por fatores não medidos e obtêm-se estimativas mais precisas da associação (SKRONDAL; RABE-HESKETH, 2003).

No primeiro artigo, foram realizados três modelos estatísticos para cada desfecho lipídico. Os modelos 1 correspondem aos modelos brutos que contam apenas com a exposição (consumo de AUP) e o desfecho (lipoproteínas e dislipidemias). As variáveis de ajuste adicionadas foram idade e escolaridade (modelo 2), atividade física, uso de hipolipemiantes (exceto para as análises de HDL-c e baixo-HDL-c), energia diária total ingerida e diagnóstico de diabetes (modelo 3). Adicionalmente, os modelos 3 das análises de TGL,

hipertrigliceridemia isolada e de hiperlipidemia mista foram ajustados por consumo de bebida alcoólica. De igual forma, as variáveis consumo de bebida alcoólica e tabagismo foram incluídas nas análises de HDL-c e baixo HDL-c, também nos modelos 3. Essas variáveis de ajuste foram consideradas como confundidoras com base em evidências da literatura, especialmente as diretrizes de manejo de dislipidemias nacional (FALUDI et al., 2017) e internacional (MACH et al., 2020).

Foram feitas análises de sensibilidade para os modelos com associações estatisticamente significativas que incluíram algumas variáveis de ajuste ao modelo final. O objetivo foi verificar mudanças nas estimativas, em diferentes cenários propostos pela literatura. Com relação ao estado nutricional, foram analisadas associações para identificar um possível papel mediador e também uma outra análise de sensibilidade excluindo os eutróficos e com baixo peso do modelo final a fim de verificar se o risco nos participantes com excesso de peso seria maior. As variáveis de ajuste utilizadas nestas análises foram: IMC, consumo de MUFA, PUFA, gordura *trans* e carboidratos, também selecionadas com base nas evidências de diretrizes de manejo de dislipidemias nacional (FALUDI et al., 2017) e internacional (MACH et al., 2020).

O segundo artigo também contou com 3 modelos. De igual forma, os modelos 1 correspondem ao modelo bruto no qual são inseridos apenas a variável de exposição (AUP) e o desfecho (PAS, PAD e hipertensão). As variáveis de ajuste adicionadas foram idade, sexo, raça e escolaridade (modelo 2), atividade física, tabagismo, consumo de álcool, consumo estimado de sódio, energia diária total ingerida e uso de medicamento anti-hipertensivo (modelo 3). Esta última variável foi utilizada apenas nos modelos 3 com PAS e PAD uma vez que a definição de hipertensão no ELSA-Brasil já inclui o uso desses medicamentos. Neste segundo trabalho, também foram realizadas análises de sensibilidade com as variáveis IMC, consumo de gordura saturada e diabetes autorreferida pelo participante a fim de verificar a interferência dessas variáveis e, particularmente, evidenciar o papel mediador do estado nutricional.

Todas as covariáveis, exceto o sexo, a raça e as variáveis alimentares, foram tratadas como dependentes do tempo, isto é, os dados tanto da linha de base (2008-2010) como na primeira visita de acompanhamento (2012-2014) foram incluídos na análise. Os modelos foram comparados por meio Akaike informationn criterion (AIC), sendo os menores valores indicativos de melhor modelo pelo critério estatístico.

A estimação dos coeficientes do modelo de regressão linear e logístico de efeitos mistos foi realizada através do estimador de máxima verossimilhança restrita (REML) e do estimador de máxima verossimilhança (ML), respectivamente. Todos os testes foram bicaudais assumindo 5% de significância e os resultados são apresentados como coeficientes  $\beta$  e IC95% para o modelo linear misto e Odds ratio (OR) e IC95% para o modelo logístico misto. Todas as análises foram realizadas através do software R (R CORE TEAM, 2017), versão 3.4.3, utilizando-se o pacote lme4 e as funções lmer e glmer, para a forma linear e logística, respectivamente.

#### 4.5. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo ELSA-Brasil foi aprovado e está registrado nos Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) de todas as instituições participantes do estudo e também no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), aprovação relatada na carta nº 976 CONEP/CNS/MS, datada de 4 de agosto de 2006. Sua aprovação no CEP da Escola Nacional de Saúde Pública ENSP-Fiocruz, está registrada no protocolo 343/06, aprovado em 18 de setembro de 2006. O projeto de pesquisa sobre o qual se baseia esta tese foi submetido à apreciação do CEP da Escola Nacional de Saúde Pública que aprovou sua realização no dia 20/12/2018 sob o parecer de número 3.098.364 e CAAE: 04222818.0.1001.5240.

## 5. RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1: Consumo de alimentos ultraprocessados e seus efeitos na mudança do perfil lipídico e na incidência de dislipidemias em adultos: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Sugestão de revista: Nutrition, metabolismo and cardiovascular disease

### Resumo

Os alimentos ultraprocessados (AUP) possuem composição nutricional desfavorável ao metabolismo lipídico, entretanto ainda não foi verificada na literatura associação com mudanças nos lipídios plasmáticos ao longo do tempo e incidência de dislipidemias em adultos. O objetivo desse estudo foi verificar a associação entre o consumo de AUP e mudanças nos lipídios plasmáticos e incidência de dislipidemia em homens e mulheres adultos. Foram utilizados os dados de 2765 homens e de 3840 mulheres que participaram da linha de base e da primeira visita de acompanhamento do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Utilizou-se modelo de efeitos mistos sendo a forma linear para verificar mudanças nos lipídios plasmáticos e logístico para obter a incidência de dislipidemia associada ao consumo de AUP. Foi observada associação entre o consumo de AUP e redução de 1,08 mg/dL (IC95%: -2,05;-0,10) nos níveis de HDL-c nos homens após quatro anos de seguimento e considerando apenas os obesos essa redução foi ainda maior ( $\beta$ =-1,35 IC95%: -2,65;-0,05). Não foi observada associação com incidência de dislipidemias em ambos os sexos. Nossos achados mostram que existe um risco cardiovascular associado ao consumo elevado de AUP no sexo masculino e que o estado nutricional pode ter papel importante na mediação dessa relação. Como a literatura com estudos longitudinais ainda é escassa, necessita-se de mais estudos a fim de ratificar esses achados.

Palavras-chave: alimentos ultraprocessados, Lipídios, Dislipidemias; estudos longitudinais; sexo.

## Abstract

Ultra-processed foods (UPF) have a nutritional composition that is unfavorable to lipid metabolism. However, an association with changes in plasma lipids over time and the incidence of dyslipidemia in adults has not yet been verified in the literature. The aim of this study was to verify the association between UPF consumption and changes in plasma lipids and incidence of dyslipidemia in adult men and women. Data from 2765 men and 3840 women who participated in the baseline and the first follow-up visit to the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil) were used. A mixed effects model was used, being the linear way to verify changes in plasma lipids and logistical to obtain the incidence of dyslipidemia associated with the consumption of UPF. An association was observed between the consumption of AUP and a reduction of 1.08 mg /dL (95% CI: -2.05; -0.10) in HDL-c levels in men after four years of follow-up and considering only obese patients, the reduction was even greater ( $\beta = -1.35$  95% CI: -2.65; -0.05). There was no association with the incidence of dyslipidemia in both sexes. Our findings show that there is a cardiovascular risk associated with high consumption of UPF in males and that nutritional status can play an important role in mediating this relationship. As the literature with longitudinal studies is still scarce, further studies are needed in order to confirm these findings.

Keywords: ultra-processed foods, lipids, dyslipidemia; longitudinal studies; sex.

## Introdução

O aumento dos níveis de lipídios sanguíneos, particularmente colesterol e triglicerídeos, é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares<sup>1</sup>. Fisiologicamente, fatores genéticos e relacionados ao estilo de vida, especialmente a dieta, são os principais determinantes dos níveis de lipídios plasmáticos, pois influenciam a absorção intestinal, a síntese hepática, a excreção biliar e o uso celular<sup>2</sup>.

Atualmente, sabe-se que o colesterol da dieta pouco influencia os níveis de colesterol sanguíneo, mas outros fatores dietéticos estão relacionados às dislipidemias como os ácidos graxos saturados, *trans* e carboidratos simples<sup>3</sup>. Em contrapartida, é reconhecido o papel benéfico dos ácidos graxos insaturados<sup>4</sup>, dos fitoesteróis<sup>5</sup>, das fibras e de micronutrientes como vitamina D e cálcio<sup>6</sup> no metabolismo lipídico e, portanto, na saúde cardiovascular.

A transição epidemiológica e nutricional e as mudanças no sistema alimentar mundial culminaram no aumento das doenças crônicas não transmissíveis e em hábitos alimentares não saudáveis<sup>7</sup>. Os alimentos ultraprocessados (AUP), produtos recentemente definidos pela NOVA, ricos em sódio, gordura saturada e *trans*, açúcares simples e pobres em fibras e micronutrientes, tiveram seu consumo aumentado nas últimas décadas<sup>8</sup>. Suas altas palatabilidade e durabilidade e também o marketing agressivo têm favorecido esse consumo crescente no Brasil<sup>9</sup> e no mundo<sup>10-12</sup> em detrimento de alimentos *in natura* ou minimamente processados.

É bem estabelecido que a obesidade tem papel importante no desenvolvimento das dislipidemias e das doenças crônicas em geral. A alta densidade calórica dos AUP e a falha do controle de saciedade promovida pelo seu consumo favorecem o excesso de peso<sup>13-15</sup> e isso foi observado inclusive em estudos com a população ELSA-Brasil<sup>16,17</sup>. Ao mesmo tempo, indivíduos obesos têm produção desregulada de citocinas e adipocinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, leptina e resistina, que podem promover desordens endócrinas como resistência à insulina e lipólise<sup>18,19</sup>. Como resultado, tem-se a dislipidemia associada à obesidade caracterizada por maiores níveis de colesterol total, de triglicerídeos e de LDL-c e menores de HDL-c<sup>20</sup>. Desse modo, sugere-se que o estado nutricional poderia atuar também como uma variável mediadora entre a alimentação e a dislipidemia.

Estudos que avaliaram a dieta por meio de padrões alimentares<sup>21-23</sup> têm demonstrado que dietas mais saudáveis baseadas em frutas, vegetais, peixes e grãos integrais são benéficas à saúde cardiovascular enquanto a ingestão de alimentos com alto teor de gordura e açúcar têm efeitos deletérios, assim como estudos com *fast food*<sup>24</sup> e com bebidas adoçadas<sup>25</sup>. A literatura tem apontado ainda que existem diferenças entre homens e mulheres quanto ao perfil cardiometabólico associado à qualidade da dieta, porém tais disparidades ainda não são bem compreendidas<sup>26</sup>.

Entretanto, estudos com AUP identificados a partir da NOVA são escassos e os que pudemos observar foram apenas quatro, sendo dois com abordagem seccional<sup>27,28</sup> e dois longitudinais<sup>29,30</sup>. No entanto, os mesmos apresentam achados controversos e foram realizados em populações muito específicas. Além disso, não há estudos que explicitem as disparidades entre os sexos.

O objetivo desse estudo foi verificar a associação entre o consumo de AUP e mudanças nos lipídicos plasmáticos e incidência de dislipidemia em homens e mulheres adultos do ELSA-Brasil.

## **Materiais e Métodos**

### **População e desenho do estudo**

Este estudo se insere no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), coorte prospectiva multicêntrica composta por servidores públicos voluntários, ativos ou aposentados, de instituições públicas, localizadas em seis estados do país: as universidades federais da Bahia (UFBA), Espírito Santo (UFES), Minas Gerais (UFMG) e do Rio Grande do Sul (UFRGS); a Universidade de São Paulo (USP); e a Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (FIOCRUZ - RJ)<sup>31</sup>. O objetivo do ELSA-Brasil é contribuir com informações relevantes sobre desenvolvimento e progressão de doenças crônicas clínicas, particularmente doenças cardiovasculares e diabetes<sup>32</sup>.

Entre 2008 e 2010 ocorreu a linha de base do ELSA-Brasil (onda 1) na qual foram arrolados 15105 indivíduos de 35 a 74 anos que responderam a questionários sobre condições socioeconômicas, estilo de vida, trabalho e saúde e exames laboratoriais e clínicos. Os critérios de exclusão adotados pelo ELSA-Brasil foram: estar grávida ou ter estado há menos



de quatro meses, ter uma dificuldade grave de comunicação ou cognitiva e, se aposentado, residir fora da região metropolitana correspondente à instituição de estudo<sup>33</sup>.

Entre 2012 e 2014, os participantes retornaram aos centros de pesquisa para a realização da primeira visita de acompanhamento (onda 2) com uma resposta de 94% totalizando 14014 participantes. Nessas duas coletas de dados, as equipes foram treinadas a fim de garantir o mesmo padrão de coleta em todos os centros de investigação (CI)<sup>34</sup>.

No presente estudo, excluímos 1091 participantes que não participaram da primeira visita de seguimento por morte (223) ou não comparecimento (868), aqueles que apresentaram diagnóstico de dislipidemia na linha de base (6709), os que referiram cirurgia bariátrica (80), ingestão <600 Kcal ou >6000 Kcal (96) e os que relataram ter realizado dieta para redução de colesterol nos últimos seis meses (524). Assim, a população de estudo foi constituída por 6605 indivíduos sendo 2765 homens e 3840 mulheres.

## **Variáveis**

### **Exposição: Consumo de AUP**

O consumo alimentar foi avaliado no início do estudo por meio do Questionário de frequência alimentar (QFA). A descrição e validação deste questionário em uma subamostra de 281 participantes do ELSA-Brasil foram detalhadas em outro artigo<sup>35</sup>. Para cada um dos 116 itens, obteve-se a quantidade consumida (usando tamanhos de porção padronizados) e a frequência de consumo com oito opções de resposta (> 3 x/dia, 2-3 x/dia, 1 x/dia, 5-6 x/semana, 2-4 x/semana, 1 x/semana e nunca/quase nunca) nos últimos 12 meses. Assim, as ingestões diárias de alimentos (g/dia) foram computadas como o produto da frequência diária de consumo e da quantidade consumida por meio do software de dados *Nutrition Data System for Research* (NDSR), da Universidade de Minnesota<sup>36</sup>. Foi imputado o respectivo percentil 99 de consumo para os participantes com consumo acima do valor desta separatriz. Calculou-se o conteúdo energético de cada item alimentar multiplicando a ingestão diária de alimentos em gramas pela energia em 100g, conforme estimado pelo software (= gramas de ingestão × conteúdo de energia por 100g/100).

Dentre os itens do QFA, os AUP foram identificados a partir da NOVA, classificação de alimentos quanto à extensão e ao propósito de seu processamento<sup>8</sup> e estão descritos em outros artigos<sup>37</sup>. Foi calculado o percentual de participação calórica dos AUP em relação à

caloria total e categorizou-se essa medida em tercís da seguinte maneira: baixo (1,3% a 18,5%), médio (18,6% a 26,6%) e alto (26,7% a 61,1%) consumo em homens e baixo (1,6% a 21,1%), médio (21,2% a 29,4%) e alto (29,5% a 73,8%) consumo em mulheres.

### **Desfecho**

Os lipídios plasmáticos considerados nesse estudo foram lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TGL) em mg/dL. Eles foram medidos na linha de base (2008-2010) e na primeira visita de acompanhamento (2010-2012) utilizando os mesmos procedimentos padronizados de coleta para garantir a uniformidade em todos os CI ELSA e seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. Foram utilizados o método enzimático colorimétrico para obtenção dos de triglicerídeos e o método colorimétrico homogêneo sem precipitação e a Equação de Friedewald para a obtenção dos valores de HDL-c e LDL-c, respectivamente. Todas as medidas dos lipídicos sanguíneos foram realizadas no equipamento ADVIA 1200 Siemens®. Em todas as coletas os participantes estavam em jejum de 12h<sup>38</sup>.

As dislipidemias incidentes foram consideradas segundo os critérios da Atualização da diretriz Brasileira de Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose<sup>39</sup> da seguinte forma: Hipercolesterolemia isolada (LDL-c  $\geq$ 160mg/dL isoladamente), Hipertrigliceridemia isolada (TGL  $\geq$ 150mg/dL isoladamente), Hiperlipidemia mista (LDL-c  $\geq$ 160mg/dL associada a TGL $\geq$ 150 mg/dL) e Baixo-HDL (HDL-c $<$ 40 mg/dL para homens e  $<$ 50 mg/dL para mulheres com ou sem associação a valores aumentados de LDL-c e TGL).

### **Covariáveis**

As covariáveis utilizadas foram idade (em anos e de forma categórica na análise descritiva: 35-44, 45-54, 55-64 e 65 anos ou mais), escolaridade (Até Ensino fundamental completo, Ensino médio completo, Ensino superior/pós-graduação), tabagismo (nunca fumante/ex-fumante e fumante) e consumo de bebida alcoólica (não bebedor, bebedor moderado, bebedor excessivo, sendo Bebedor excessivo definido como consumo  $>$ 210g de álcool/semana para homens e 140g de álcool/semana para mulheres). A atividade física foi avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)<sup>40</sup>, domínio lazer, e classificada como fraca, moderada e forte.

O diabetes diagnosticado (não/sim) foi definido pelo uso de medicamentos antidiabéticos nas últimas duas semanas ou ainda por identificação de valores de exames laboratoriais que atingiram o limiar para glicemia de jejum (glicemia $\geq$ 126 mg/dL), teste de tolerância oral à glicose (TOTG $\geq$ 200 mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1C $\geq$ 6.5)<sup>31</sup>. O uso de hipolipemiante (não/sim) foi identificado por meio de relatos, receitas e embalagens de medicamentos e foram considerados como tais as estatinas, os fibratos, o ácido nicotínico e a ezetimiba.

Foram estimadas as principais variáveis alimentares relacionadas às dislipidemias também obtidas pelo QFA e quantificadas pela NDSR. São elas: energia total ingerida (kcal/dia), carboidratos (g), monossacarídeos (g - glicose, frutose e galactose), dissacarídeos (g - sacarose, lactose e maltose), açúcar adicionado, açúcar total (g), fibras solúveis (g), gorduras totais (g), gordura saturada (g), gordura *trans* (g), colesterol dietético (g), ômega 3 (g -  $\omega$ -3), ácidos graxos monoinsaturados (g - MUFA) e ácidos graxos poliinsaturados (g - PUFA).

O estado nutricional foi avaliado por meio do índice de massa corporal (IMC) que foi calculado como o peso medido (kg) dividido pela altura medida ao quadrado (m<sup>2</sup>) e utilizado forma categórica na análise descritiva - baixo peso/eutrofia (IMC $<$ 24,9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC entre 25,0 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC  $\geq$ 30,0 Kg/m<sup>2</sup>) - e de forma contínua na múltipla (Kg/m<sup>2</sup>). Participantes com baixo peso foram somados aos eutróficos devido à baixa prevalência de indivíduos nessa condição.

### **Análise estatística**

A análise descritiva por tercís de consumo de AUP segundo sexo foi realizada usando distribuição de frequências para as variáveis categóricas e média e desvios-padrão (DP) para as variáveis contínuas.

A associação entre consumo de AUP e lipídios plasmáticos foi estimada por meio de modelos de regressão de efeitos mistos sendo a forma linear utilizada para obter as alterações no LDL-c, HDL-c e TGL e a forma logística para o cálculo da incidência das respectivas dislipidemias. Esse método foi adequado uma vez que utilizamos medidas repetidas no tempo<sup>41</sup>. Foi incluído um efeito aleatório no CI, por supormos que os participantes do mesmo

CI estejam correlacionados entre si como um cluster, principalmente quanto a hábitos alimentares regionais.

Todas análises foram estratificadas por sexo. Os modelos 1 correspondem aos modelos brutos que contam apenas com a exposição (consumo de AUP) e o desfecho (lipoproteínas e dislipidemias). As variáveis de ajuste adicionadas foram idade e escolaridade (modelo 2), atividade física, uso de medicamentos hipolipemiantes (exceto para modelos com HDL-c e baixo-HDL-c - a análise considerando o uso de hipolipemiantes no ajuste se encontra no Material Suplementar situado logo após este artigo), energia diária total ingerida e diagnóstico de diabetes (modelo 3). Adicionalmente, os modelos 3 das análises de TGL, hipertrigliceridemia isolada e de hiperlipidemia mista foram ajustados por consumo de bebida alcoólica. De igual forma, as variáveis consumo de bebida alcoólica e tabagismo foram incluídas nas análises de HDL-c e de baixo HDL-c também nos modelos 3. Essas variáveis de ajuste foram consideradas como confundidoras com base em evidências da literatura, especialmente as diretrizes de manejo de dislipidemias nacional<sup>39</sup> e internacional<sup>42</sup>.

Foram realizadas análises de sensibilidade para as associações estatisticamente significativas incluindo o ajuste pelo consumo de gordura *trans*, MUFA, PUFA e carboidratos a fim de verificar a influência dessas variáveis nos efeitos estimados. Com relação ao estado nutricional, foram analisadas associações para identificar um possível papel mediador ao ajustar por IMC e também uma outra análise de sensibilidade excluindo os eutróficos e com baixo peso do modelo final a fim de verificar se o risco nos participantes com excesso de peso seria maior.

Todas as covariáveis foram tratadas como dependentes do tempo, isto é, os dados tanto da linha de base (2008-2010) como na primeira visita de acompanhamento (2012-2014) foram incluídos na análise. Os modelos foram comparados por meio Akaike informationn criterion (AIC), sendo os menores valores indicativos de melhor modelo.

Todos os testes foram bicaudais assumindo 5% de significância e os resultados são apresentados como coeficientes  $\beta$  e Odds ratio (OR) IC95%. Todas as análises foram realizadas no software R versão 3.4.3.

### **Considerações Éticas**

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo ELSA-Brasil foi aprovado e está registrado nos Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) de todas as instituições participantes do estudo e também no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), aprovação relatada na carta nº 976 CONEP/CNS/MS, datada de 4 de agosto de 2006. Sua aprovação no CEP da Escola Nacional de Saúde Pública ENSP-Fiocruz, está registrada no protocolo 343/06, aprovado em 18 de setembro de 2006. O projeto de pesquisa sobre o qual se baseia este artigo foi submetido e aprovado pelo CEP da Escola Nacional de Saúde Pública.

### **Resultados**

Durante um período de acompanhamento de quase 4 anos (média de 3,853 anos SD=0,419, mediana = 3,849, variação = 2,6 a 5,9 anos), um total de 284 indivíduos (95 homens e 189 mulheres) desenvolveram hipercolesterolemia isolada, 630 desenvolveram hipertrigliceridemia isolada (362 homens e 268 mulheres), 67 desenvolveram hiperlipidemia mista (24 homens e 43 mulheres) e 609 desenvolveram baixo-HDL-c (209 homens e 400 mulheres). A idade média foi de 51,6 (9,2) anos, sendo 52,1 (9,7) para homens e 51,3 (8,8) para mulheres.

As características da população na linha de base, de acordo com as categorias de tercís de consumo de AUP por sexo, são mostradas na Tabela 1. Ligeiras diferenças foram observadas entre nos valores médios de HDL-c e de TGL entre os tercís de consumo nos homens e nas mulheres, respectivamente. Os demais lipídios plasmáticos não mostraram diferenças marcantes. Os mais jovens, de maior escolaridade, não bebedores, não diabéticos, homens nunca fumantes e mulheres não usuárias de medicamentos hipolipemiantes estiveram entre os maiores consumidores. Diferenças entre as categorias de consumo quanto ao estado nutricional, à atividade física, ao tabagismo em mulheres e ao uso de hipolipemiantes em homens não foram estatisticamente significantes (Tabela 1).

Quanto às principais variáveis alimentares relacionadas à dislipidemias (Tabela 2), observou-se que a proporção de consumo de AUP em relação à energia da dieta na população total foi de 24,7%, variando de 14,3% a 35,3% nos grupos de baixo e alto consumo, respectivamente. O percentual médio das mulheres (25,8%) foi ligeiramente superior ao dos

homens (23,1%). Em ambos os sexos, participantes com alto consumo de AUP apresentaram maior ingestão de gordura total, saturada e *trans*, dissacarídeos, açúcar adicionado e açúcar total em relação aos menores consumidores. Diferenças menos importantes foram identificadas para caloria total, colesterol dietético sobretudo para os homens,  $\omega$ -3, MUFA, PUFA, carboidratos, monossacarídeos, dissacarídeos e fibras solúveis. De modo geral, os homens apresentaram maior consumo desses nutrientes do que as mulheres.

Os modelos 3 apresentaram menores valores de AIC e por isso foram considerados como finais. Foi observado que, em homens, o alto consumo de AUP reduziu os níveis de HDL-c em 1,08 mg/dL após quatro anos de seguimento no homens ( $\beta$ =-1,08 IC95%: -2,05;-0,10). Nas mulheres foi observada associação com redução de TGL porém a mesma não se manteve após o ajuste de variáveis (Tabela 3). Não houve associação com incidência de dislipidemias em ambos os sexos (Tabela 4).

Nas análises de sensibilidade, o ajuste pelos ácidos graxos *trans* e por estado nutricional não mostraram significância estatística. Entretanto, o ajuste pelo consumo de ácidos graxos insaturados MUFA e PUFA e de carboidratos impactou mas não fortemente a estimativa. Ao considerar apenas homens com excesso de peso, a redução no HDL-c foi maior ( $\beta$ =-1,35 IC95%: -2,65;-0,05) (Tabela 5). Análises para mudanças nos níveis de HDL-c plasmáticos considerando o ajuste por medicamentos hipolipemiantes encontram-se no Material Suplementar situado logo após este artigo.

## Discussão

Nossos resultados mostraram que há associação entre o consumo de AUP e redução dos níveis de HDL-c em homens após quase quatro anos de seguimento, entretanto para os outros lipídios plasmáticos não encontramos associações estatisticamente significativas. Não foi identificada associação entre o consumo de AUP e mudanças no perfil lipídico nas mulheres e com a incidência de dislipidemias em ambos os sexos.

Em estudo seccional, Lavigne-Robichaud *et al.*<sup>27</sup> analisaram os AUP segundo a NOVA e encontraram associação com a prevalência de baixo-HDL-c (OR=2.05; IC95% 1.25;3.38) em 811 índios canadenses adultos, enquanto efeito sobre a hipertrigliceridemia não foi observado. Seccionalmente também, Smaira *et al.*<sup>28</sup> analisaram 56 mulheres pós-menopausa

com artrite reumatoide em São Paulo, Brasil, e não evidenciaram tal associação com nenhum lipídio plasmático.

Em análise longitudinal, Rauber *et al*<sup>29</sup>, observaram aumento dos níveis de colesterol total ( $\beta= 0,430$ ;  $p= 0,046$ ) e de LDL-c ( $\beta= 0,369$ ;  $p=0,047$ ), porém estudaram 345 crianças de baixa renda residentes em São Leopoldo, Rio Grande do Sul. Em ensaio clínico norte-americano do tipo *cross over* conduzido por Hall *et al*<sup>30</sup>, dois grupos de 10 indivíduos adultos receberam aleatoriamente dietas durante 14 dias, equivalentes em valor energético e em composição nutricional, porém que diferiam quanto ao grau de processamento. Foram observadas, no entanto, reduções significativas nos níveis os níveis de TGL e de HDL-C em comparação à linha de base após as duas dietas. As evidências controversas desses estudos podem ser explicadas pelas particularidades das populações analisadas, o que dificulta extrapolações e comparações com nosso estudo. Além disso, o tamanho amostral reduzido de alguns trabalhos pode comprometer o poder estatístico para evidenciar efeitos.

Até onde podemos conhecer, esse é o primeiro trabalho que investigou a associação entre consumo de AUP segundo a NOVA e mudanças nos perfis lipídicos ao longo do tempo, bem como com a incidência de dislipidemia em adultos. Fomos os primeiros também a analisar tal associação entre homens e mulheres. Em parte, a escassez de trabalhos que verificaram essa associação se deve ao recente advento da NOVA, mas também pode ser devida à dificuldade de publicação de resultados negativos.

Por outro lado, estudos de padrões alimentares e de índices de qualidade de dieta, seccionais e longitudinais, mostraram diferenças no perfil lipídico entre homens e mulheres, havendo variação nos resultados<sup>26,43,44</sup>.

Hipóteses que justifiquem as disparidades entre homens e mulheres ainda são pouco compreendidas. Possíveis fatores envolvidos descritos na literatura são a qualidade dos nutrientes na alimentação<sup>43</sup>, as disparidades socioeconômicas, as comorbidades e os fatores de risco associados, os fatores genéticos (interação gene-gênero e polimorfismos específicos relacionados ao sexo), o nível lipídico basal e a terapia medicamentosa<sup>45</sup>. Além disso, os hormônios sexuais exercem papel importante na regulação lipídica: enquanto o estrogênio diminui os níveis de LDL-c e aumenta os de HDL-c, a testosterona tem um efeito adverso no perfil lipídico ao reduzir HDL-c. Tal efeito androgênico justifica o fato de homens apresentarem problemas cardiovasculares mais precocemente que as mulheres<sup>46</sup>.

No nosso estudo encontramos diferenças marcantes segundo o gênero que, pelo menos em parte, podem responder pela a associação observada apenas no sexo masculino. Desta

forma, além do próprio gênero em si, os homens apresentaram significativamente menor nível basal de HDL-c, maior consumo de nutrientes prejudiciais ao perfil lipídico, maiores proporções de diabetes, de uso excessivo de bebida alcoólica e de baixa escolaridade em relação às mulheres.

O maior consumo de dietas ricas em gordura *trans* e em carboidratos observado nos homens pode ter impactado negativamente seus níveis de HDL-c. Há evidências de que evitar esse tipo de gordura e substituir parte dos carboidratos por gorduras poli-insaturadas é uma estratégia para elevar a HDL-c plasmática<sup>42</sup>. Igualmente, a maior prevalência de diabéticos pode ser responsável pela redução da HDL-c devido a maior susceptibilidade de catabolismo dessa lipoproteína pela lipase hepática no diabetes<sup>47</sup>. Os participantes do sexo masculino também apresentaram maior consumo excessivo de bebida alcoólica. Apesar de haver uma relação dose-resposta entre o consumo de álcool e os níveis de HDL-c, a ingestão excessiva de bebida alcoólica tem sido associada a eventos cardiovasculares adversos como hipertrigliceridemia, diabetes e obesidade que estão relacionados à redução nos níveis de HDL-c, devendo por isso ser desencorajada<sup>48</sup>. Quanto ao status socioeconômico, alguns estudos têm apontado que, em geral, indivíduos menos favorecidos possuem níveis reduzidos de HDL-c e risco cardiovascular aumentado, o que pode ser devido a dietas mais monótonas e de baixa qualidade, com menor proporção de frutas e vegetais<sup>49-51</sup>.

O consumo de AUP aumentou consideravelmente em todos os estratos socioeconômicos brasileiros, o que pode ser explicado pela mudança nos sistemas alimentares e pelo maior poder de compra experimentado pela população<sup>9,52</sup>. Assim como nossos resultados, o estudo de Bielemann *et al*<sup>53</sup> com a Coorte de nascimentos de Pelotas mostrou que a ingestão de AUP é maior entre indivíduos de maior status socioeconômico. Sabe-se que o nível de instrução e o acesso à informação são questões interligadas e determinam as escolhas alimentares. Além disso, especialmente para os estratos mais favorecidos, as alegações de alimentos “*diet*”, “*light*”, por exemplo, apesar de tornarem o produto mais caro, constituem um incentivo para o consumo indiscriminado de AUP tidos como “saudáveis”, mascarando muitas vezes o processamento a que são submetidos<sup>54</sup>.

A proporção média de 24,7% AUP observada em nosso estudo indica um consumo mais elevado do que a população brasileira pois o estudo de Louzada *et al*<sup>55</sup> com dados da Pesquisa de orçamento familiar no Brasil (POF 2008-2009) mostrou que 20,4% das calorias totais ingeridas foram advindas de AUP. Entretanto, é importante destacar que o instrumento para avaliação do consumo alimentar utilizado no ELSA-Brasil foi o QFA, método que tende a



superestimar a ingestão de alimentos, ao passo que a POF (2008-2009) usou o registro alimentar que obtém informações mais acuradas de ingestão.

Embora não tenhamos encontrado associação para mudanças nos perfis lipídicos em mulheres e para incidência de dislipidemias em ambos os sexos, postulamos que o consumo elevado de AUP pode causar prejuízo no perfil lipídico. Em nossa análise descritiva, observamos uma maior proporção de gorduras não saudáveis e de açúcares simples no tercil de maior consumo de AUP e esses achados vão ao encontro da literatura<sup>55,56,57</sup>. Ao mesmo tempo, dietas ricas em AUP são deficientes em fibras, polifenóis, carotenóides e micronutrientes que atuam em vias capazes de afetar o estresse oxidativo, a função endotelial e a homeostase de lipídios<sup>55,58</sup>. Além disso, os aditivos e plastificantes utilizados no processamento podem atuar como disruptores endócrinos e alterar vários caminhos metabólicos fisiológicos predispondo a doenças crônicas<sup>59</sup>.

Quanto ao papel do estado nutricional, nossa hipótese de mediação foi confirmada ao observarmos que a associação observada para HDL-c em homens perdeu a significância estatística ao ajustar por IMC. Adicionalmente, viu-se que o impacto nas reduções no HDL-c em homens é ainda maior nos indivíduos com excesso de peso, colocando a redução da adiposidade como questão central no que tange ao combate às doenças cardiovasculares.

Uma razão para não observarmos associações estatisticamente significativas na incidência de dislipidemias em ambos os sexos pode ser o fato de nossa população ser constituída por trabalhadores saudáveis, os quais não apresentam o mesmo risco de desenvolvimento de desfechos em saúde em relação à população geral. Ademais, os maiores consumidores de AUP são os indivíduos mais jovens e, portanto, menos propensos às alterações lipídicas fisiológicas do envelhecimento.

A literatura é unânime ao mostrar que o consumo de AUP reduz conforme a idade aumenta<sup>16,60-62</sup>. Isso se deve a um efeito de geração, pois a maior disseminação de produtos alimentares industriais se deu a partir da década de 1980. Como os AUP são relativamente recentes, gerações mais novas apresentam um maior consumo e há um grande investimento por parte da indústria através de propagandas massivas direcionadas, sobretudo, ao público infantil. Indivíduos mais velhos, por outro lado, ainda preservam hábitos alimentares tradicionais baseados em alimentos *in natura* ou minimamente processados, caso da nossa população que concentra indivíduos de 45 a 54 anos na linha de base em sua maioria. Segundo dados do VIGITEL 2018<sup>63</sup>, o consumo regular e recomendado de frutas e hortaliças tendeu a aumentar com a idade em homens e em mulheres. Em contrapartida, o consumo de

refrigerantes em cinco ou mais dias de semana tendeu a diminuir com o aumento da faixa etária. Esses achados corroboram nossa hipótese.

Identificar associações estatisticamente significativas em estudos que analisam o consumo alimentar como exposição é um grande desafio. Vários fatores dificultam a mensuração correta da ingestão dos alimentos e podem impactar as estimativas, como a sazonalidade, a variabilidade, a complexidade da dieta, os instrumentos de avaliação de consumo e ainda as interações e as competições entre nutrientes<sup>64</sup>.

Esse estudo tem como força o uso de uma população grande, de ambos os sexos, com variabilidade importante de nível socioeconômico, etário e racial. Além disso, a análise longitudinal com o uso de medidas repetidas que consideram a correlação entre as variáveis do estudo melhora a precisão das estimativas. Outro ponto importante foi a consideração do processamento industrial levando em conta o consumo de um grupo de alimentos e não apenas um determinado item ou nutriente. Também comparamos diferentes magnitudes de ingestão e incluímos variáveis dependentes no tempo e não somente variáveis medidas na linha de base, como observado na maioria dos estudos.

Como limitações, o QFA ELSA-Brasil, apesar de validado em nossa população, não foi desenvolvido para usar a classificação NOVA à época em que foi elaborado. Por isso, algum erro de classificação na avaliação dietética não pode ser descartado. Além disso, não avaliamos o consumo alimentar na primeira visita de acompanhamento, porém o QFA é capaz de capturar a ingestão habitual a longo prazo (12 meses) e poucas mudanças poderiam ser observadas em quatro anos.

## **Conclusão**

Em nosso estudo, o consumo de AUP foi associado à redução do HDL-c em homens constituindo um risco cardiovascular importante. Esse risco é ainda maior quando se considera apenas indivíduos com excesso de peso. Como a literatura com estudos longitudinais ainda é escassa, necessita-se de mais estudos a fim de ratificar esses achados.

## Referências

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1993.
2. Lecerf J-M, de Lorgeril M. Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr*. 2011 Jul;106(01):6–14.
3. Clifton PM. Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia. *Pathology (Phila)*. 2019 Feb;51(2):222–6.
4. Samaha FF. Effect of very high-fat diets on body weight, lipoproteins, and glycemic status in the obese. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7(6):412–420.
5. Li Y, Li C, Li R, Chen Y, Zhang M, Guo P, et al. Associations of dietary phytosterols with blood lipid profiles and prevalence of obesity in Chinese adults, a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):54.
6. Wang W-A, Liu W-X, Durnaoglu S, Lee S-K, Lian J, Lehner R, et al. Loss of Calreticulin Uncovers a Critical Role for Calcium in Regulating Cellular Lipid Homeostasis. *Sci Rep [Internet]*. 2017 Dec [cited 2018 Mar 28];7(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-05734-x>
7. Popkin BM. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep*. 2015 Sep;15(9).
8. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac J-C, Jaime P, Martins AP, et al. O Sistema Alimentar. Classificação dos alimentos. *Saúde Pública. NOVA. A estrela brilha. World Nutr*. 2016;7(1–3).
9. Martins APB, Levy RB, Claro RM, Moubarac JC, Monteiro CA. Participação crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). *Rev Saúde Pública*. 2013 Aug;47(4):656–65.
10. Moubarac J-C, Batal M, Martins APB, Claro R, Levy RB, Cannon G, et al. Processed and ultra-processed food products: consumption trends in Canada from 1938 to 2011. *Can J Diet Pract Res*. 2014;75(1):15–21.
11. Solberg SL, Terragni L, Granheim SI. Ultra-processed food purchases in Norway: a quantitative study on a representative sample of food retailers. *Public Health Nutr*. 2016 Aug;19(11):1990–2001.
12. Cediel G, Reyes M, da Costa Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA, Corvalán C, et al. Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). *Public Health Nutr*. 2017 Jun 19;1–9.
13. Mendonça R d. D, Pimenta AM, Gea A, de la Fuente-Arrillaga C, Martinez-Gonzalez MA, Lopes ACS, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Nov 1;104(5):1433–40.

14. Canella DS, Levy RB, Martins APB, Claro RM, Moubarac J-C, Baraldi LG, et al. Ultra-Processed Food Products and Obesity in Brazilian Households (2008–2009). Votruba SB, editor. *PLoS ONE*. 2014 Mar 25;9(3):e92752.
15. Juul F, Martinez-Steele E, Parekh N, Monteiro CA, Chang VW. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br J Nutr*. 2018 Jul;120(01):90–100.
16. Silva FM, Giatti L, de Figueiredo RC, Molina M del CB, 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). *Public Health Nutr*. 2018 Aug;21(12):2271–9.
17. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, Duncan BB, Chor D, Fonseca M de JM da, 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*. 2019 Oct 17;1–11.
18. Jung U, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 11;15(4):6184–223.
19. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013 Apr 12;5(4):1218–40.
20. Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2009 Sep;42(13–14):1331–46.
21. Darani Zad N, Mohd Yusof R, Esmaili H, Jamaluddin R, Mohseni F. Association of dietary pattern with biochemical blood profiles and bodyweight among adults with Type 2 diabetes mellitus in Tehran, Iran. *J Diabetes Metab Disord*. 2015 Dec;14(1).
22. Na L, Han T, Zhang W, Wu X, Na G, Du S, et al. A Snack Dietary Pattern Increases the Risk of Hypercholesterolemia in Northern Chinese Adults: A Prospective Cohort Study. Sun Q, editor. *PLOS ONE*. 2015 Aug 5;10(8):e0134294.
23. Na W, Chung B, Sohn C. A Relationship between Dietary Patterns and Dyslipidemia in Urban-dwelling Middle-Aged Korean Men: Using Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *Clin Nutr Res*. 2019;8(3):219.
24. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs DR, Popkin BM. Regular Consumption from Fast Food Establishments Relative to Other Restaurants Is Differentially Associated with Metabolic Outcomes in Young Adults. *J Nutr*. 2009 Nov 1;139(11):2113–8.
25. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation*. 2007 Jul 9;116(5):480–8.
26. Wang Z, Siega-Riz AM, Gordon-Larsen P, Cai J, Adair LS, Zhang B, et al. Diet quality and its association with type 2 diabetes and major cardiometabolic risk factors among adults in China. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Oct;28(10):987–1001.

27. Lavigne-Robichaud M, Moubarac J-C, Lantagne-Lopez S, Johnson-Down L, Batal M, Laouan Sidi EA, et al. Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec, Canada. *Public Health Nutr.* 2017 Jul 7;1–9.
28. Smaira FI, Mazzolani BC, Peçanha T, Dos Santos KM, Rezende DAN, Araujo ME, et al. Ultra-processed food consumption associates with higher cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020 Jan 4;
29. Rauber F, Campagnolo PDB, Hoffman DJ, Vitolo MR. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: A longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Jan;25(1):116–22.
30. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019 Jul;30(1):67-77.e3.
31. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015 Feb 1;44(1):68–75.
32. 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.
33. Aquino EML, Araujo MJ, Almeida M da CC, Conceicao P, Andrade CR de, Cade NV, et al. Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saude do Adulto. *Rev Sade Pblica.* 2013 Jun;47(suppl 2):10–8.
34. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2013 Jun;47(suppl 2):105–12.
35. Molina M del CB, Benseñor IM, Cardoso L de O, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica.* 2013;29(2):379–389.
36. Dietary intake data were collected and analyzed using Nutrition Data System for Research software version. Minneapolis: Nutrition Coordinating Center, University of Minnesota. 2010.
37. Simões B dos S, Barreto SM, Molina M del CB, Luft VC, Duncan BB, Schmidt MI, et al. Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Cad Saúde Pública [Internet].* 2018 Mar 5 [cited 2018 Dec 15];34(3). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2018000305005&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000305005&lng=en&tlng=en)
38. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel 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;47:63–71.

39. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 18];109(1). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>
40. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity: *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1381–95.
41. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. 2nd ed. Wiley; 2011. 740 p.
42. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
43. Htun NC, Suga H, Imai S, Shimizu W, Takimoto H. Food intake patterns and cardiovascular risk factors in Japanese adults: analyses from the 2012 National Health and nutrition survey, Japan. *Nutr J* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Mar 31];16(1). Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0284-z>
44. Jieul Lee, Jihye Kim. Association between Dietary Pattern and Incidence of Cholesterolemia in Korean Adults: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients*. 2018 Jan 9;10(1):53.
45. Al-Zakwani I, Al-Mahruqi F, Al-Rasadi K, Shehab A, Al Mahmeed W, Arafah M, et al. Sex disparity in the management and outcomes of dyslipidemia of diabetic patients in the Arabian Gulf: findings from the CEPHEUS study. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec;17(1):25.
46. Rossouw J. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2002 Feb 15;53(3):550–7.
47. Vergès B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL: LDL and HDL in diabetes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Dec;23(6):681–5.
48. Yoo M-G, Park KJ, Kim H-J, Jang HB, Lee H-J, Park SI. Association between alcohol intake and incident hypertension in the Korean population. *Alcohol*. 2019 Jun;77:19–25.
49. Ferraz IAR, Gelisk Pereira I, Monteiro MPL, Silva M de L, Ladeia AM, Guimarães A. Comparison of the energy and metabolic nutritional profile of women with central obesity of socioeconomic classes A/B vs C/D/E. *Nutr Hosp* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 1]; Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02246/show>
50. Stea TH, Nordheim O, Bere E, Stornes P, Eikemo TA. Fruit and vegetable consumption in Europe according to gender, educational attainment and regional affiliation—A cross-sectional study in 21 European countries. Gao Z, editor. *PLOS ONE*. 2020 May 13;15(5):e0232521.
51. Silva FACC da, Bragança MLBM, Bettiol H, Cardoso VC, Barbieri MA, Silva AAM da. Socioeconomic status and cardiovascular risk factors in young adults: a cross-sectional analysis of a Brazilian birth cohort. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200001.

52. Popkin BM. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Jul 3];15(9). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-015-0631-4>
53. Bielemann RM, Motta JVS, Minten GC, Horta BL, Gigante DP. Consumption of ultra-processed foods and their impact on the diet of young adults. *Rev Saúde Pública*. 2015;49(28):1–10.
54. Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr*. 2009 May;12(05):729.
55. Louzada ML da C, Ricardo CZ, Steele EM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutr*. 2018 Jan;21(1):94–102.
56. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients*. 2018 May 9;10(5):587.
57. Poti JM, Braga B, Qin B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health—Processing or Nutrient Content? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2017 Oct 25 [cited 2017 Nov 12]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-017-0285-4>
58. Korakas E, Dimitriadis G, Raptis A, Lambadiari V. Dietary Composition and Cardiovascular Risk: A Mediator or a Bystander? *Nutrients*. 2018 Dec 4;10(12):1912.
59. Velmurugan G, Tharmarajan R, Gilles M, Swaminathan K, Ramasamy S. Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(8):612–25.
60. Mendonça R de D, Lopes ACS, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens*. 2016 Dec 7;1–9.
61. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M, Srouf B, Hercberg S, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):490.
62. Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1217–28.
63. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019 [Internet]. Ministério da*

Saúde; Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>

64. Willett W. Nutritional epidemiology. New York: Oxford University Press; 1990. 396 p.



**Tabela 1:** Lipídios plasmáticos e variáveis sociodemográficas segundo consumo de alimentos ultraprocessados em homens e mulheres. Baseline  
ELSA-Brasil

	Baixo consumo	Médio consumo	Alto consumo	Total	P valor	Baixo consumo	Médio consumo	Alto consumo	Total	P valor
	Homens (n=2765)					Mulheres (n=3840)				
<b>Total</b>	1050 (38,0)	918 (33,2)	797 (28,8)	2765 (100,0)		1072 (27,9)	1302 (33,9)	1466 (38,2)	3840 (100,0)	
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	187,0 (29,2)	185,6 (29,7)	185,1 (27,4)	186,01 (28,9)	0,325	196,5 (29,4)	195,3 (27,7)	195,1 (28,3)	195,5 (28,4)	0,434
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	111,9 (26,5)	111,7 (26,4)	112,3 (25,3)	112,9 (26,1)	0,887	111,7 (26,0)	111,1 (25,1)	111,1 (25,8)	111,3 (25,6)	0,798
<b>TGL (mg/dL)</b>	94,2 (28,0)	94,1 (28,5)	92,4 (27,8)	93,6 (28,1)	0,345	86,1 (27,7)	84,3 (27,3)	82,3 (26,9)	84,0 (27,3)	<b>&lt;0,01</b>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	53,8 (12,3)	52,5 (10,4)	51,9 (9,9)	52,8 (11,1)	<b>&lt;0,001</b>	64,5 (11,4)	64,2 (11,3)	64,3 (11,3)	64,3 (11,3)	0,856
<b>Faixa etária –n(%)</b>					<b>&lt; 0,001</b>					<b>&lt; 0,001</b>
35 a 44 anos	175 (25,5)	248 (36,2)	263 (38,3)	686 (24,8)		175 (18,8)	289 (31,1)	466 (50,1)	930 (24,2)	
45 a 54 anos	369 (36,6)	357 (35,5)	281 (27,9)	1007 (36,4)		394 (25,4)	545 (35,2)	611 (39,4)	1550 (40,4)	
55 a 64 anos	363 (49,4)	212 (28,8)	160 (21,8)	735 (26,6)		366 (35,8)	360 (35,2)	297 (29,0)	1023 (26,6)	
65 a 74 anos	143 (42,4)	101 (30,0)	93 (27,6)	337 (12,2)		137 (40,7)	108 (32,0)	92 (27,3)	337 (8,8)	
<b>Escolaridade –n(%)</b>					<b>&lt; 0,001</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Ensino fundamental/menos	216 (54,1)	117 (29,3)	66 (16,5)	399 (14,4)		111 (38,9)	95 (33,3)	79 (27,7)	285 (7,4)	
Ensino médio	354 (43,5)	265 (32,6)	195 (24)	814 (29,4)		381 (30,1)	440 (34,8)	443 (35,0)	1264 (32,9)	
Ensino superior e mais	480 (30,9)	536 (34,5)	536 (34,5)	1552 (56,1)		580 (25,3)	767 (33,5)	944 (41,2)	2291 (59,7)	
<b>Atividade física –n(%)</b>					0,107					0,304
Fraca	718 (38,0)	639 (33,8)	533 (28,2)	1890 (69,1)		803 (27,3)	1003 (34,1)	1133 (38,6)	2939 (77,5)	
Moderada	222 (41,0)	167 (30,8)	153 (28,2)	542 (31,2)		190 (31,2)	202 (33,2)	216 (35,5)	608 (16,0)	
Forte	97 (32,1)	105 (34,8)	100 (33,1)	302 (27,2)		66 (27,2)	78 (32,1)	99 (40,7)	243 (6,4)	

**Continuação da Tabela 1:** Lipídios plasmáticos e variáveis sociodemográficas segundo consumo de alimentos ultraprocessados em homens e mulheres. Baseline ELSA-Brasil

	Baixo consumo	Médio consumo	Alto consumo	Total	P valor	Baixo consumo	Médio consumo	Alto consumo	Total	P valor	
	<b>Homens (n=2765)</b>						<b>Mulheres (n=3840)</b>				
<b>Total</b>	1050 (38,0)	918 (33,2)	797 (28,8)	2765 (100,0)		1072 (27,9)	1302 (33,9)	1466 (38,2)	3840 (100,0)		
<b>Tabagismo –n(%)</b>					<b>0,002</b>					0,103	
Nunca fumante	549 (35,5)	506 (32,8)	490 (31,7)	1545 (55,9)		679 (27,1)	838 (33,5)	985 (39,4)	2502 (71,4)		
Ex-fumante	363 (40,3)	304 (33,8)	233 (25,9)	900 (32,5)		257 (28,0)	320 (34,9)	341 (37,1)	580 (16,6)		
Fumante atual	138 (43,1)	108 (33,8)	74 (23,1)	320 (11,6)		136 (32,4)	144 (34,3)	140 (33,3)	420 (12,0)		
<b>Bebida alcoólica –n(%)</b>					<b>&lt; 0,001</b>					<b>&lt; 0,001</b>	
Não bebe	372 (37,1)	308 (30,7)	323 (32,2)	1003 (36,3)		605 (26,5)	777 (34,0)	900 (39,4)	2282 (59,5)		
Bebedor não excessivo	524 (36,1)	513 (35,4)	413 (28,5)	1450 (52,4)		406 (28,6)	477 (33,6)	537 (37,8)	1420 (37,0)		
Bebedor excessivo	154 (49,4)	97 (31,1)	61 (19,6)	312 (11,3)		59 (43,7)	47 (34,8)	29 (21,5)	135 (3,5)		
<b>Estado nutricional –n(%)</b>					0,083					0,948	
Eutrofia	513 (40,4)	393 (31)	363 (28,6)	1269 (45,9)		536 (27,9)	647 (33,6)	741 (38,5)	1924 (50,1)		
Sobrepeso	396 (35,5)	387 (34,7)	332 (29,8)	1115 (40,4)		357 (28,5)	425 (33,9)	470 (37,5)	1252 (32,6)		
Obesidade	140 (37,0)	136 (36,0)	102 (27,0)	378 (13,7)		179 (27,0)	230 (34,6)	255 (38,4)	664 (17,3)		
<b>Uso de hipolipemiantes –n(%)</b>					0,475					<b>&lt; 0,001</b>	
Não	916 (37,6)	817 (33,5)	704 (28,9)	2437 (88,1)		938 (27)	1182 (34,1)	1351 (38,9)	3471 (90,4)		
Sim	134 (40,9)	101 (30,8)	93 (28,4)	328 (11,9)		134 (36,3)	120 (32,5)	115 (31,2)	369 (9,6)		
<b>Diagnóstico de diabetes –n(%)</b>					<b>&lt; 0,001</b>					<b>&lt; 0,001</b>	
Não	854 (36,1)	791 (33,4)	720 (30,4)	2365 (85,6)		935 (26,8)	1174 (33,7)	1376 (39,5)	3485 (90,8)		
Sim	195 (49,0)	127 (31,9)	76 (19,1)	398 (14,4)		137 (38,6)	128 (36,1)	90 (25,4)	355 (9,2)		

Tabela 2: Principais variáveis alimentares relacionadas às dislipidemias segundo consumo de alimentos ultraprocessados em homens e mulheres.

Baseline ELSA-Brasil – média (SD)

	Baixo consumo	Médio consumo	Alto consumo	Total	P valor	Baixo consumo	Médio consumo	Alto consumo	Total	P valor
	Homens (n=2765)					Mulheres (n=3840)				
<b>Caloria Total (kcal)</b>	2836,4 (947,5)	2894,8 (955,0)	2887,5 (982,5)	2870,5 (960,2)	0,34	2300 (817,7)	2321,6 (776,0)	2410,7 (827,9)	2350 (809,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>% AUP</b>	14,0 (4,0)	23,5 (2,4)	34,6 (5,5)	23,1 (9,3)	<b>&lt;0,001</b>	14,6 (3,9)	23,9 (2,4)	35,7 (6,4)	25,8 (9,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gordura total (g)</b>	90,2 (34,6)	96,7 (36,6)	99,3 (37,9)	95,0 (36,5)	<b>&lt;0,001</b>	76,1 (32,4)	77,4 (29,4)	83,1 (32,7)	79,2 (31,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gordura saturada (g)</b>	29,1 (12,3)	32,6 (13,6)	35,2 (14,6)	32,0 (13,6)	<b>&lt;0,001</b>	25,9 (12,0)	27,2 (11,2)	30,5 (13,1)	28,1 (12,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gordura trans (g)</b>	2,5 (1,2)	3,1 (1,4)	3,6 (1,6)	3,0 (1,4)	<b>&lt;0,001</b>	2,2 (1,1)	2,6 (1,2)	3,2 (1,4)	2,7 (1,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Colesterol dietético (g)</b>	361,0 (175,8)	370,6 (173,0)	358,3 (162,6)	363,4 (170,9)	0,277	312,1 (164,5)	302,0 (139,1)	297,1 (138,0)	302,9 (146,3)	<b>&lt;0,05</b>
<b>ω-3 (g)</b>	4,3 (2,4)	4,1 (1,97)	3,6 (1,58)	4,0 (2,1)	<b>&lt;0,001</b>	3,6 (2,3)	3,2 (1,7)	3,0 (1,5)	3,2 (1,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>MUFA (g)</b>	28,3 (11,5)	30,7 (12,1)	31,8 (12,5)	30,1 (12,1)	<b>&lt;0,001</b>	24,0 (10,7)	24,5 (9,7)	26,5 (10,7)	25,1 (10,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PUFA (g)</b>	23,4 (9,4)	23,7 (9,2)	22,6 (9,0)	23,3 (9,3)	<b>&lt;0,05</b>	18,5 (8,3)	18,0 (7,1)	18,1 (7,2)	18,2 (7,5)	0,209
<b>Carboidratos (g)</b>	354,1 (132,9)	357,6 (131,6)	361,8 (139,1)	357,5 (134,3)	0,471	281,3 (108,9)	289,1 (108,1)	304,2 (114,3)	292,7 (111,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Monossacarídeos (g)</b>	48,3 (25,3)	50,9 (24,0)	53,9 (27,8)	50,8 (25,7)	<b>&lt;0,001</b>	44,1 (22,4)	45,1 (21,6)	45,7 (22,2)	45,0 (22,1)	0,215
<b>Dissacarídeos (g)</b>	66,7 (37,9)	74,1 (37,9)	87,4 (41,6)	75,1 (39,9)	<b>&lt;0,001</b>	65,6 (36,5)	69,0 (35,2)	79,3 (38,9)	72,0 (37,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fibra solúvel (g)</b>	8,2 (4,1)	8,3 (3,9)	8,1 (3,7)	8,2 (3,9)	0,444	7,8 (3,7)	7,6 (3,6)	7,5 (3,4)	7,6 (3,5)	0,283
<b>Açúcar adicionado (g)</b>	38,2 (29,3)	51,9 (34,3)	71,6 (43,2)	52,4 (37,9)	<b>&lt;0,001</b>	32,6 (27,0)	41,6 (28,8)	58,7 (37,8)	45,6 (33,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Açúcar total (g)</b>	115,0 (58,3)	124,9 (56,6)	141,2 (62,9)	125,8 (60,1)	<b>&lt;0,001</b>	109,7 (54,4)	114,0 (52,2)	125,0 (55,8)	117,0 (54,6)	<b>&lt;0,001</b>

%AUP: percentual de consumo de alimentos ultraprocessados; ω-3: ácidos graxos ômega 3; MUFA: ácidos graxos monoinsaturados; PUFA: ácidos graxos poli-insaturados.

Tabela 3: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e mudanças nos lipídios plasmáticos em homens e mulheres. ELSA-Brasil.

	LDL-c	TGL	HDL-c	LDL-c	TGL	HDL-c
	Homens			Mulheres		
<b>Modelo 1</b>						
Baixo consumo	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Médio consumo	0,78 (-1,37;2,93)	0,24 (-2,75;3,23)	<b>-1,10 (-2,02;-0,17)</b>	-0,16 (-2,08;1,76)	-2,47(-5,07;0,13)	-0,28 (-1,19;0,64)
Alto consumo	1,13 (-1,13;3,38)	-2,30 (-5,42;0,83)	<b>-1,64 (-2,60;-0,67)</b>	-0,36 (-2,24;1,52)	<b>-4,23 (-6,80;-1,65)</b>	-0,48 (-1,38;0,43)
AIC	50720,6	55726,0	40772,3	70719,9	77010,7	57724,6
<b>Modelo 2</b>						
Baixo consumo	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Médio consumo	-0,05 (-2,22;2,12)	1,12 (-1,91;4,15)	<b>-0,95 (-1,89;-0,02)</b>	0,58 (-1,34;2,49)	-0,79 (-3,37;1,79)	-0,18 (-1,09;0,73)
Alto consumo	-0,11 (-2,41;2,19)	-0,89 (-4,10;2,31)	<b>-1,43 (-2,42;-0,44)</b>	1,14 (-0,77;3,06)	-0,78 (-3,35;1,79)	-0,30 (-1,21;0,61)
AIC	50677,6	55673,7	40728,9	70635,0	76807,3	57649,7
<b>Modelo 3</b>						
Baixo consumo	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Médio consumo	0,23 (-2,37;1,90)	1,33 (-1,67;4,34)	-0,89 (-1,81;0,02)	0,18 (-1,75;2,11)	-0,66 (-3,23;1,91)	-0,16 (-1,07;0,74)
Alto consumo	-0,06 (-2,32;2,21)	0,13 (-3,06;3,32)	<b>-1,08 (-2,05;-0,10)</b>	1,29 (-0,64;3,21)	-0,24 (-2,80;2,32)	-0,22 (-1,13;0,69)
AIC	49466,2	55038,2	40252,4	69226,1	76034,0	57101,2

Modelo 1:Consumo de AUP+ LDL-c/TGL/HDL-c\* (Modelo bruto); Modelo 2:Modelo 1+idade\*+escolaridade\*; Modelo 3:Modelo 2+atividade física\*+tabagismo\* (somente nas análises de HDL-c) +consumo de bebida alcoólica\*(somente nas análises de TGL e HDL-c)+uso de medicamentos hipolipemiantes (exceto para as análises de HDL-c)\* +energia total ingerida +diagnóstico de diabetes\*

\* variáveis tempo-dependentes

Tabela 4: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e incidência de dislipidemia em homens e mulheres. ELSA-Brasil

	Hipercolesterolemia isolada	Hipertrigliceridemia isolada	Hiperlipidemia mista	Baixo-HDL-c	Hipercolesterolemia isolada	Hipertrigliceridemia isolada	Hiperlipidemia mista	Baixo-HDL-c
<b>Homens</b>				<b>Mulheres</b>				
<b>Modelo 1</b>								
Baixo consumo	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Médio consumo	0,95 (0,58;1,55)	1,22 (0,95;1,56)	1,29 (0,50;3,34)	0,97 (0,70;1,35)	0,95 (0,65;1,38)	0,91 (0,67;1,22)	0,72 (0,35;1,48)	1,10 (0,85;1,43)
Alto consumo	1,17 (0,72;1,90)	0,93 (0,70;1,23)	1,15 (0,42;3,18)	0,96 (0,68;1,35)	1,08 (0,76;1,55)	0,78 (0,58;1,06)	0,59 (0,28;1,24)	1,07 (0,82;1,38)
AIC	969,3	2676,7	318,6	1788,0	1781,7	2330,6	539,3	3149,2
<b>Modelo 2</b>								
Baixo consumo	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Médio consumo	0,92 (0,55;1,52)	1,25 (0,97;1,61)	1,38 (0,52;3,63)	0,99 (0,71;1,38)	0,99 (0,68;1,45)	1,00 (0,74;1,36)	0,80 (0,39;1,66)	1,14 (0,87;1,48)
Alto consumo	1,12 (0,68;1,85)	0,98 (0,73;1,31)	1,29 (0,45;3,66)	0,98 (0,69;1,40)	1,20 (0,84;1,73)	0,94 (0,69;1,28)	0,75 (0,35;1,57)	1,13 (0,87;1,48)
AIC	974,6	2667,7	323,7	1786,3	1781,7	2299,2	522,6	3143,3
<b>Modelo 3</b>								
Baixo consumo	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Médio consumo	0,92 (0,55;1,52)	1,25 (0,95;1,64)	1,56 (0,57;4,28)	1,00 (0,72;1,40)	0,99 (0,67;1,45)	1,01 (0,74;1,37)	1,52 (0,30;7,76)	1,11 (0,86;1,44)
Alto consumo	1,12 (0,68;1,86)	1,00 (0,72;1,37)	1,61 (0,54;4,81)	0,96 (0,67;1,37)	1,19 (0,80;1,77)	0,99 (0,72;1,36)	1,26 (0,21;7,63)	1,10 (0,84;1,42)
AIC	953,3	2648,1	319,6	1762,2	1756,5	2274,5	480,9	3116,8

Modelo 1: consumo de AUP + dislipidemia\* (hipertrigliceridemia isolada/hipercolesterolemia isolada/hiperlipidemia mista/baixo-HDL-c) - (Modelo bruto); Modelo 2: + ajuste por idade\* + escolaridade\*; Modelo 3: + atividade física\* + tabagismo\* (somente nas análises de Baixo-HDL-c) + consumo de bebida alcoólica\* (somente nas análises de hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e baixo-HDL-c) + uso de medicamentos hipolipemiantes\* (exceto para as análises de baixo-HDL-c)+energia total ingerida + diagnóstico de diabetes\*

\* variáveis tempo-dependentes

**Tabela 5: Análises de sensibilidade para o HDL-c em homens**

<b>Análises de sensibilidade</b>	<b>HDL-c</b>
Acrescentando o ajuste por IMC	-0,82 (-1,77;0,13)
Acrescentando o ajuste por MUFA e PUFA	<b>-1,01 (-2,01;-0,01)</b>
Acrescentando o ajuste por gordura <i>trans</i>	-1,05 (-2,10;0,01)
Acrescentando o ajuste por carboidratos	<b>-1,04 (-2,02;-0,07)</b>
Excluindo os indivíduos eutróficos e baixo peso	<b>-1,35 (-2,65;-0,05)</b>

IMC: índice de massa corporal; MUFA: ácidos graxos monoinsaturados; PUFA: ácidos graxos poli-insaturados.

## Material Suplementar

Tabela 1A: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e mudanças nos lipídios plasmáticos em homens e mulheres. ELSA-Brasil: Análises para HDL-c considerando o uso de hipolipemiantes no ajuste do modelo 3

	Homens	Mulheres
<b>Modelo 1</b>		
Baixo consumo	ref	ref
Médio consumo	<b>-1,10 (-2,02;-0,17)</b>	-0,28 (-1,19;0,64)
Alto consumo	<b>-1,64 (-2,60;-0,67)</b>	-0,48 (-1,38;0,43)
AIC	40772,3	57724,6
<b>Modelo 2</b>		
Baixo consumo	ref	ref
Médio consumo	<b>-0,95 (-1,89;-0,02)</b>	-0,18 (-1,09;0,73)
Alto consumo	<b>-1,43 (-2,42;-0,44)</b>	-0,30 (-1,21;0,61)
AIC	40728,9	57649,7
<b>Modelo 3</b>		
Baixo consumo	ref	ref
Médio consumo	-0,90 (-1,81;0,01)	-0,16 (-1,06;0,74)
Alto consumo	<b>-1,05 (-2,02;-0,08)</b>	-0,21 (-1,12;0,70)
AIC	40046,8	57021,0

Modelo 1: Consumo de AUP+ HDL-c\* (Modelo bruto); Modelo 2: Modelo 1+idade\*+escolaridade\*; Modelo 3: Modelo 2+atividade física\*+tabagismo\* +consumo de bebida alcoólica\*+uso de medicamentos hipolipemiantes\*+energia total ingerida +diagnóstico de diabetes\*

\* variáveis tempo-dependentes

Tabela 2A: Análises de sensibilidade para o HDL-c em homens: Análise para HDL-c considerando o uso de medicamentos hipolipemiantes no ajuste do modelo 3

Análises de sensibilidade	HDL-c sem hipolipemiante no ajuste	HDL-c com hipolipemiante no ajuste
Acrescentando o ajuste por IMC	-0,82 (-1,77;0,13)	-0,81 (-1,76;0,14)
Acrescentando o ajuste por MUFA e PUFA	<b>-1,01 (-2,01;-0,01)</b>	-0,97 (-1,97;0,03)
Acrescentando o ajuste por gordura <i>trans</i>	-1,05 (-2,10;0,01)	-1,02 (-2,07;0,03)
Acrescentando o ajuste por carboidratos	<b>-1,04 (-2,02;-0,07)</b>	<b>-1,02 (-1,99;-0,04)</b>
Excluindo os participantes eutróficos e baixo peso	<b>-1,35 (-2,65;-0,05)</b>	-1,30 (-2,60;0,001)

IMC: índice de massa corporal; MUFA: ácidos graxos monoinsaturados; PUFA: ácidos graxos poli-insaturados.



Tabela 3A: Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e incidência de dislipidemia em homens e mulheres. ELSA-Brasil: Análise de baixo-HDL-c considerando o uso de hipolipemiantes no ajuste do modelo 3

	Homem	Mulher
<b>Modelo 1</b>		
Baixo consumo	ref	ref
Médio consumo	0,97 (0,70;1,35)	1,10 (0,85;1,43)
Alto consumo	0,96 (0,68;1,35)	1,07 (0,82;1,38)
AIC	1788,0	3149,2
<b>Modelo 2</b>		
Baixo consumo	ref	ref
Médio consumo	0,99 (0,71;1,38)	1,14 (0,87;1,48)
Alto consumo	0,98 (0,69;1,40)	1,13 (0,87;1,48)
AIC	1786,3	3143,3
<b>Modelo 3</b>		
Baixo consumo	ref	ref
Médio consumo	1,04 (0,74;1,46)	1,01 (0,99;1,02)
Alto consumo	0,96 (0,67;1,38)	1,29 (0,85;1,95)
AIC	1728,3	3097,6

Modelo 1: consumo de AUP + baixo-HDL-c) - (Modelo bruto); Modelo 2: + ajuste por idade\* + escolaridade\*; Modelo 3: + atividade física\* + tabagismo\* + consumo de bebida alcoólica\* + uso de medicamentos hipolipemiantes\*+energia total ingerida + diagnóstico de diabetes\*

\* variáveis tempo-dependentes

5.2 ARTIGO 2: Ultra-processed foods, changes in blood pressure, and incidence of hypertension: results of Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

Public Health Nutrition: under submission

Patricia de Oliveira da Silva Scaranni<sup>1</sup>, Leticia de Oliveira Cardoso<sup>1</sup>, Dora Chor<sup>1</sup>, Enirtes Caetano Prates Melo<sup>1</sup>, Sheila Maria Alvim Matos<sup>2</sup>, Luana Giatti,<sup>3</sup> Sandhi Maria Barreto<sup>3</sup>, Maria de Jesus Mendes da Fonseca<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>National School of Public Health Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>2</sup>Institute of Collective Health, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil

<sup>3</sup>School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

\*Corresponding author:

National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Manguinhos, 21041-210, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel: (21) 2598-2719

Email: mariafonseca818@gmail.com

## Abstract

**Objective:** To estimate changes in blood pressure measurements and the incidence of hypertension associated with consumption of ultra-processed foods (UPF) by Brazilian civil servants at four-year follow-up.

**Design:** Longitudinal analysis of the ELSA-Brasil. We applied the food frequency questionnaire at the baseline and categorized energy intake by extent and purpose of processing, using the NOVA classification. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured at baseline (2008-2010) and again at first follow-up (2012-2014). Incidence of arterial hypertension was defined as SBP  $\geq$  140 mmHg or DBP  $\geq$  90 mmHg or use of antihypertensive medication during the previous two weeks. A mixed-effect linear regression model and mixed-effect logistic regression model were used to estimate associations between UPF consumption and, respectively, changes in blood pressure measurements and incidence of hypertension.

**Setting:** Brazil.

**Subjects:** Civil servants of Brazilian public academic institutions in six cities (n 8754), aged 35-74 years at baseline (2008-2010).

**Results:** UPF consumption contributed 25.2% (SD = 9.6) of total calories consumed. After adjustment, higher UPF consumption was associated with a 0.48 mmHg increase in DBP and a 23% incidence of hypertension.

**Conclusions:** The higher the UPF consumption, the higher were diastolic blood pressure and risk of hypertension in adults. Reducing UPF consumption is thus important to promote health and prevent cardiovascular disease.

**Keywords:** ultra-processed food, blood pressure, hypertension, cardiovascular diseases

## Introduction

In recent decades, the main changes in the global food system have been greater consumption of ultra-processed foods (UPFs) and lower consumption of unprocessed or minimally processed foods<sup>(1)</sup>. At the same time, the burden of cardiovascular disease and mortality related to unhealthy eating habits is high and increasing worldwide<sup>(2)</sup>.

Consumption of ultra-processed foods used to be limited to high-income countries, but such diets have now extended to middle and low-income countries<sup>(1)</sup>. These products' attractiveness goes beyond longer shelf life; their predominance in food choices has been guaranteed by high palatability, practicality, and convenience<sup>(3)</sup>.

UPFs are rich in sodium, simple sugars, saturated and trans fats, and they are higher energy density and poor in micronutrients<sup>(3)</sup>. That composition – particularly the high proportion of sodium, saturated fats and low potassium, calcium, and magnesium – is a risk factor for arterial hypertension. World prevalence of arterial hypertension is about 22%<sup>(4)</sup>, but there are also non-dietary factors associated with this disease, such as smoking, drinking, physical inactivity, genetics, and aging<sup>(5)</sup>. In addition to these foods' nutritional characteristics, the processing itself – particularly the use of additives, such as emulsifiers, and plasticizers such as Bisphenol A and phthalates – has been identified as responsible for adverse cardiometabolic events in animal and *in vitro* studies<sup>(6)</sup>.

Cross-sectional<sup>(7)</sup> and longitudinal<sup>(8)</sup> studies have established the existence of a relationship between increased consumption of ultra-processed foods and obesity. Also, nutritional status plays a recognized role in chronic non-communicable diseases, and obesity can be an important route to development of hypertension and other health outcomes<sup>(9)</sup>.

There is growing evidence of an association between UPF consumption and health outcomes such as cancer<sup>(10)</sup> and mortality<sup>(11)</sup> in adults. Findings regarding arterial hypertension and blood pressure levels are limited and less consistent. Three studies were identified, as follows. Lavigne-Robichaud<sup>(12)</sup> et al. analyzed UPF consumption cross-sectionally among 811 indigenous individuals over 18 years old, in northern Quebec, Canada, and found no significant association between UPF consumption and the presence of

hypertension. In the second study, with 14,790 individuals in Spain, Mendonça et al.<sup>(13)</sup> found a 21% incidence of arterial hypertension during a mean 9.1 years of follow-up among those whose UPF consumption was higher. Finally, Smaira et al.<sup>(14)</sup>, in a recent cross-sectional study with 56 postmenopausal women with rheumatoid arthritis, found no association between UPF consumption and blood pressure.

Although UPFs have received attention in recent decades, there is still insufficient and inconsistent evidence to prove their effects on blood pressure. For this reason, studies, especially prospective ones, are necessary to extend knowledge of this relationship. Accordingly, the aim here was to estimate changes in blood pressure measurements and the incidence of hypertension associated with UPF consumption in adults from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) at four-year follow-up.

## **Methods**

### **Study population**

This study is part of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multi-site cohort intended to contribute substantial information about the development and progression of chronic clinical diseases, particularly cardiovascular diseases and diabetes<sup>(15)</sup>. The baseline (2008-2010) comprised 15105 participants from 35 to 74 years old from among civil servants in six Brazilian cities: Salvador, Vitória, Belo Horizonte, Porto Alegre, São Paulo and Rio de Janeiro<sup>(16)</sup>.

For the baseline evaluation, participants answered a structured questionnaire addressing health and lifestyle, and socioeconomic and working conditions. Clinical and laboratory measures were also taken according to pre-established protocols. Candidates for ELSA-Brasil were excluded if they had severe communication or cognitive disorders, were currently pregnant or had been less than four months prior to recruitment or were retired and living outside the metropolitan area containing the respective study site. Data collection procedures were repeated at follow-up between 2012 and 2014<sup>(16)</sup>.

This study excluded participants who were absent from the first follow-up (1091) or who reported bariatric surgery (97) or had intake <600 Kcal or > 6000 Kcal (116) or reported reduced salt intake in the previous six months (170) or had hypertension at baseline (4872). The resulting study population comprised 8754 individuals.

## Exposure

UPF consumption was assessed using a 116-item Food Frequency Questionnaire (FFQ) at baseline. The description and validation of this questionnaire were detailed in another paper<sup>(17)</sup>. Daily food intakes (g/day) were a product of daily consumption frequency and total amount consumed (obtained using standard portion sizes). Nutritional composition and energy value were estimated using the Nutrition Data System for Research (NDSR) software (University of Minnesota).

UPFs were classified by the current food classification, NOVA<sup>3</sup>, which considers the extent and purpose of food processing. The description of the UPFs in ELSA-Brasil has been published elsewhere<sup>(18)</sup>. UPF energy consumption was obtained by adding the energy of all UPFs. The percentage contribution of UPFs to total daily energy intake was calculated and categorized in tertiles as low (0.1% to 20.5%), medium (20.6% to 28.8%) or high (28.9% to 73.8%).

## Outcome

Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured, after five minutes of rest, using an oscillometer (Omron HEM 705CPINT) in a quiet room at controlled temperature (20-24°C). Measurements were taken from participants with an empty bladder and after overnight fast. Three consecutive measurements were taken on the left arm, at intervals of one minute. The mean of the last two measurements was considered to be their casual blood pressure (mmHg)<sup>(19)</sup>. These measurements were taken at baseline (2008-2010) and again at first follow-up (2012-2014).

Incidence of arterial hypertension was defined as SBP  $\geq$  140 mmHg or DBP  $\geq$  90 mmHg or use of antihypertensive medication during the previous two weeks. Medication use was confirmed from medical prescriptions and the question: “*Have any of the medications you took in the last two weeks been for hypertension (high blood pressure)?*”<sup>(16)</sup>.

## Covariables

The covariables were sex (male or female), age (in years, categorized as 35-44, 45-54, 55-64, and 65 or more), self-declared color or race (white, brown and black); education

(elementary school, high school and higher/graduate education), smoking (never smoked, former smoker and smoker), alcohol consumption (none, moderate, excessive: > 210g/week for men and > 140g/week for women), and antihypertensive drug use (Yes/No).

Total daily energy intake (kcal/day) was obtained through the FFQ. Sodium consumption (g/day) was estimated using sodium excretion in a 12-hour urine sample<sup>(20)</sup>. Physical activity was assessed using the leisure domain of the long form International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), and classified as weak, moderate or strong<sup>(21)</sup>.

The covariables used in the sensitivity analyses were saturated fat consumption (g/day), obtained through the FFQ; self-reported diabetes (No/Yes); and nutritional status, assessed through the body mass index (BMI). BMI was calculated as body weight divided by height squared ( $\text{Kg/m}^2$ ). BMI was used as a continuous variable in modelling, and as categorical in descriptive analysis (underweight and normal weight being  $< 24.9 \text{ Kg/m}^2$ ; overweight,  $25.0 \geq 29.9 \text{ Kg/m}^2$ ; and obese,  $\geq 30.0 \text{ Kg/m}^2$ ).

### Statistical analyses

Population characteristics were described by frequency distribution (n, %) and mean (SD). The association between UPF consumption and blood pressure changes was estimated using mixed-effect regression models. SBP and DBP changes were obtained by mixed-effect linear regression, and incidence of arterial hypertension was calculated using mixed-effect logistic regression. This modelling is suitable for longitudinal analyses, because it considers the correlation between repeated measures over time and between individuals within clusters. For this reason, we have included a random effect for the study site, on the assumption that participants at the same study site are correlated with each other as a cluster, especially as regards regional eating habits.

Crude models (Model 1), models adjusted for age, sex, self-declared color or race, education (model 2), and models adjusted for physical activity, smoking, alcohol, sodium consumption and total daily energy intake (model 3) were obtained. Only in the linear models was antihypertensive drug use considered as a confounder in model 3. This variable was not used in the logistic models, because the definition of arterial hypertension used in ELSA-Brasil already includes the use of antihypertensive drugs<sup>(16)</sup>.

All variables were considered time-dependent, except for sex, self-declared color or race, UPF consumption, total daily energy intake and sodium intake, that is, both the baseline

(2008-2010) measurement and the first follow-up (2012-2014) value. The interaction terms between UPF consumption, and sex and age were not statistically significant. Quality of fit was assessed using the Akaike information criterion (AIC). The two-tailed tests assumed 5% significance, and the results were presented as  $\beta$  and Odds ratios (OR) with a 95% confidence interval (95% CI). The analyses were performed using R software, version 3.4.3.

Sensitivity analyses were conducted by re-estimating the regression models as follows: (i) adjusted for BMI; (ii) adjusted for saturated fat intake (g/day); (iii) adjusted for self-reported diabetes and (iv) excluding 369 participants with self-reported diabetes at baseline (n = 8385). The analysis for diabetes was performed due to the possibility of a different dietary pattern with restrictions caused by the disease.

### Ethical Considerations

The research protocol of ELSA-Brasil was approved by the research ethics committees of each of the participating institutions. Informed consent was obtained from all study participants.

## Results

The participants' mean age at the beginning of the study was 49.9 years (SD = 8.5). The mean follow-up time was 3.9 years (median = 3.9, SD = 0.42, ranging from 2.6 to 6 years). Participants with high UPF consumption were younger, women, color self-declared as white, with higher education, had never smoked, consumed no alcohol, and were not diabetic (self-reported). Small differences in physical activity, use of antihypertensive medication, and nutritional status were observed between the UPF consumption groups. There was a slightly higher proportion of obese individuals than normal-weight individuals in the high UPF consumption group (Table 1).

Mean SBP and DBP increased over time and varied slightly with UPF consumption. Mean percentage calories from UPFs was 25.2% (SD = 9.6), ranging from 14.5% (SD = 3.6) for low UPF consumption to 35.4% (SD = 6.1) for high consumption. The high UPF consumption group also displayed higher saturated fat intake, but sodium consumption was similar in all groups (Table 2).



Model 3 (final model) gave best fit. At four-year follow-up, 1312 incident cases of hypertension were identified. SBP and DBP measurements increased more in the high consumption group than in the low consumption group, but only the DBP values were statistically significant (0.48 mmHg, 95% CI: 0.07-0.90). In the same period, a higher risk of arterial hypertension (OR = 1.23, 95% CI: 1.05-1.43) was observed in the high UPF consumption group than in the low consumption group (Table 3).

The sensitivity analyses (Table 4) showed no changes in the estimates, except for a loss of statistical significance when the model was adjusted for BMI, suggesting that BMI could be a mediator in the causal path between food consumption and chronic non-communicable diseases.

## Discussion

In our study, we found an association between high UPF consumption and changes in blood pressure and incidence of hypertension at four-year follow-up. Compared to the low consumption group, DBP increased by 0.48 mmHg (95% CI: 0.07; 0.90) and risk of hypertension was 23% higher (95% CI: 1.05; 1.43) in the high UPF consumption group. These results are consistent with those of Mendonça et al.<sup>(13)</sup>, the only other study to analyze this relationship using NOVA, as far as we know.

To our knowledge, no studies have used NOVA prospectively to investigate changes in blood pressure levels as an outcome, and those that have investigated the association between UPF and hypertension, besides Mendonça et al.<sup>(13)</sup>, were cross-sectional<sup>(12,14)</sup> or considered a different age population<sup>(22)</sup>. Some authors have examined UPFs' impact on incidence of hypertension, but using a single isolated UPF as proxy for the group, which is a limitation. In these studies, sweetened beverages are the predominant UPF, as in meta-analyses by Xi et al.<sup>(23)</sup> and Jayalath et al.<sup>(24)</sup>, which showed incidence of hypertension of 8% (RR = 1.08; 95% CI: 1.04-1.12) and 12% (HR = 1.12; 95% CI: 1.06-1.17), respectively, in the highest consumption group.

Equivalent results were found in large, well-known cohort studies, such as the Framingham Heart Study<sup>(25)</sup>, the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)<sup>(26)</sup>, and the SUN (*Seguimiento Universidad de Navarra*) cohort study<sup>(27)</sup>. These, respectively, found risk of hypertension for those with high consumption of sweetened drinks,

to be 18% (OR = 1.18; 95% CI: 0.96-1.44), with borderline significance ( $p = 0.10$ ); 6% (RR = 1.06; 95% CI: 1.01-1.12); and 60% (OR = 1.60 CI95%: 1.30-2.10).

Lajous et al.<sup>(28)</sup> also used isolated UPFs. They followed 44,616 French women during 15 years to investigate the blood pressure effects of consuming ultra-processed meats. Their results showed that those who consumed more ultra-processed meat were at higher risk of hypertension than those who consumed less (HR = 1.17; 95% CI: 1.09-1.26).

Analysis shows a risk of hypertension of varying magnitude associated with the consumption of UPFs, whether by NOVA group or in isolation, and this fact cannot be ignored.

That only DBP was observed to increase can be explained by the fact that this is the pressure component that increases most physiologically in middle-aged adults, as most of our population, due to the constriction of small arterioles<sup>(29)</sup>. At the same time, younger individuals are the largest consumers of UPFs<sup>(1)</sup>. In contrast, increased sympathetic nervous system activity and structural changes in major arteries elevate the systolic component in older adults<sup>(30)</sup>.

Here it was initially assumed that an association would be found between UPFs and SBP only if our population were older adults. Examining only participants aged 60 years or older revealed an increase in SBP of 0.73 mmHg (95% CI: - 0.88; 2.34), which was not significant. Another possible explanation for the lack of association with SBP may be the short observation period of the study, because younger people would need longer exposure times to develop hypertension.

There is still controversy, but DBP, taken alone, is recognized on its own as a cardiovascular risk factor, especially in younger populations – although the associations are stronger with SBP, pulse pressure, and the combination of SBP and DBP<sup>(31)</sup>.

Obesity has a significant role in the development of hypertension, and it is associated with important regulators of blood pressure levels<sup>(5)</sup>. At the population level, it is estimated that each one-unit reduction in BMI leads to 7% fewer cases of hypertension<sup>(9)</sup>.

Studies with the ELSA population showed an association between UPF consumption and obesity<sup>(7,32)</sup>. Asfaw<sup>(33)</sup> showed that, in the Guatemalan population, a 10% increase in total household food expenditure on UPFs led to a 4.25% increase in the BMI of family members

over 10 years of age. In the study reported here, therefore, it was chosen not to use nutritional status as a covariable in the final model, because the role of BMI is to mediate, not confound.

Brazil's 2008-2009 Household Budget Survey showed that UPFs contribute 20.4% of total energy<sup>(34)</sup>; this value is lower to that of our cohort (25.2%) and in other countries such as the United States, United Kingdom, and Canada. In those countries, UPFs contribute about 60%<sup>(35-37)</sup>. Considering that national surveys, such as the POF, include younger populations than ours, UPF consumption in ELSA-Brasil is considered higher than expected, because it transcends the generation effect observed in the general population. This happens because the food industry expanded in the emerging countries during the 1980s, affecting younger individuals more strongly today<sup>(1)</sup>. It is important to note also that, in ELSA-Brasil, food consumption was assessed using the FFQ, an instrument that tends to overestimate food intake, whereas the POF (2008-2009) used 24h food records, which yield more accurate information on daily intake.

UPF high sodium content is a cause of concern, and reduced consumption of this micronutrient is associated with a decrease in blood pressure. Accordingly, lower dietary salt is recommended not just for hypertensives, but for the overall population. Meanwhile, a measure recommended for the general population is to restrict dietary salt. Although the World Health Organization<sup>(4)</sup> recommends that sodium consumption be limited to 2 g/day, we observed higher than recommended average consumption in the ELSA-Brasil population (4.6 g/day).

In Brazil, a study by Mill et al<sup>(38)</sup> with National Health Survey data (2013) estimated the average salt intake at 9.34 g/day, which is equivalent to 3.7 g/day of sodium. These values are approximately twice the maximum recommended amount.

A study of 10 countries in the Asian Pacific region found that an average packet of instant noodles contains from 35% to 95% of recommended daily sodium intake<sup>(39)</sup>. It also pointed out that UPF consumption contributes up to 80% of dietary salt in high-income countries. In contrast, in Brazil, the main source of sodium is salt added to food, which contributes up to 74.4% of sodium intake. However, if consumption of UPFs continues to grow, these will soon account for most of the sodium in Brazilian diets, as in countries that currently lead in processed food intake<sup>(40)</sup>.

As in other countries, so in Brazil, the government has signed voluntary agreements with the food industry gradually to reduce the amount of sodium in food. From 2011 to 2017, there was a significant 8% to 34% reduction in the average sodium content of more than half of food categories, showing potential for reformulation of foods<sup>(41)</sup>. These measures cause less conflict with the commercial private sector than other regulatory measures, such as the regulation of purchasing and advertising used in tobacco control, but they are not effective in solving problems of malnutrition, as these products continue being UPFs and their consumption is encouraged by their now being portrayed as healthier<sup>(42)</sup>.

This study has added to the evidence produced by related longitudinal studies. No study was found to have assessed SBP and DBP changes related to UPF consumption over time. Its large sample population was drawn from diverse socioeconomic backgrounds, and a valid estimation of sodium consumption was obtained using a gold standard method, superior to food consumption data, and a statistical analysis was performed that considers correlation among repeated measures over time. The follow-up time was sufficient to observe a statistically significant association between UPF and both SBP and the incidence of arterial hypertension. It was also possible to use time-dependent variables as covariates, which is not the case in most of the published studies.

One limitation is that food consumption was not measured at first follow-up (2012-2014). However, the period between baseline and follow-up was relatively short, and there are believed to have been no major changes in the ELSA-Brasil diet that may have impacted results. In addition, the validated FFQ developed by ELSA-Brasil was not intended specifically for studying UPF consumption, and may thus underestimate or overestimate consumption of this type of food in the cohort. Finally, the study population consisted of healthy workers, which could lead to underestimated results.

### **Conclusion**

In conclusion, high UPF consumption was shown to be associated with increased DBP values and increased risk of hypertension in adults. Therefore, restricting UPF consumption is important to preventing cardiovascular diseases and promoting health.

### **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank all ELSA-Brasil participants who agreed to take part in the study. The ELSA-Brasil study was supported by the Science and Technology Department of Brazil's Ministry of Health, and by the Ministry of Science and Technology (the Brazilian Innovation Agency-FINEP and the National Research Council-CNPq).

## DISCLOSURE

The authors declared no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Martins APB, Levy RB, Claro RM, et al. (2013) Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Rev. Saúde Pública* **47**, 656–665.
2. Moreira PVL, Baraldi LG, Moubarac J-C, et al. (2015) Comparing Different Policy Scenarios to Reduce the Consumption of Ultra-Processed Foods in UK: Impact on Cardiovascular Disease Mortality Using a Modelling Approach. *PLOS ONE* **10**, e0118353 [Hernandez AV, editor].
3. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, et al. (2016) NOVA. The star shines bright. [Food classification. Public health]. *World Nutr.* **7**, 11.
4. World Health Organization (2014) *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva: World health organization.
5. Savica V, Bellinghieri G & Kopple JD (2010) The Effect of Nutrition on Blood Pressure. *Annu. Rev. Nutr.* **30**, 365–401.
6. Velmurugan G, Tharmarajan R, Gilles M, et al. (2017) Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. *Trends Endocrinol Metab* **28**, 612–625.
7. Silva FM, Giatti L, de Figueiredo RC, et al. (2018) Consumption of ultra-processed food and obesity: cross sectional results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort (2008–2010). *Public Health Nutr.* **21**, 2271–2279.

8. Mendonça R d. D, Pimenta AM, Gea A, et al. (2016) Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* **104**, 1433–1440.
9. Kearns K, Dee A, Fitzgerald AP, et al. (2014) Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. *BMC Public Health* **14**, 143.
10. Fiolet T, Srour B, Sellem L, et al. (2018) Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, k322.
11. Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, et al. (2019) Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*, 11949.
12. Lavigne-Robichaud M, Moubarac J-C, Lantagne-Lopez S, et al. (2017) Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec, Canada. *Public Health Nutr.*, 1–9.
13. Mendonça R de D, Lopes ACS, Pimenta AM, et al. (2016) Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am. J. Hypertens.*, 1–9.
14. Smaira FI, Mazzolani BC, Peçanha T, et al. (2020) Ultra-processed food consumption associates with higher cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*
15. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, et al. (2012) Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am. J. Epidemiol.* **175**, 315–324.
16. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, et al. (2015) Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int. J. Epidemiol.* **44**, 68–75.
17. Molina M del CB, Benseñor IM, Cardoso L de O, et al. (2013) Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad. Saúde Pública* **29**, 379–389.

18. Simões B dos S, Barreto SM, Molina M del CB, et al. (2018) Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Cad. Saúde Pública* **34**.
19. Mill JG, Pinto K, Griep RH, et al. (2013) Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública* **47**, 54–62.
20. Pereira TSS, Benseñor IJM, Meléndez JGV, et al. (2015) Sodium and potassium intake estimated using two methods in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med. J.* **133**, 510–516.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. (2003) International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity: *Med. Sci. Sports Exerc.* **35**, 1381–1395.
22. Rinaldi AEM, Gabriel GFCP, Moreto F, et al. (2016) Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: a cross-sectional study. *Diabetol. Metab. Syndr.* **8**.
23. Xi B, Huang Y, Reilly KH, et al. (2015) Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose–response meta-analysis. *Br. J. Nutr.* **113**, 709–717.
24. Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, et al. (2015) Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* **102**, 914–921.
25. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. (2007) Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation* **116**, 480–488.
26. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, et al. (2010) Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **92**, 954–959.
27. Barrio-Lopez MT, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Montero A, et al. (2013) Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort. *Br. J. Nutr.* **110**, 1722–1731.

28. Lajous M, Bijon A, Fagherazzi G, et al. (2014) Processed and unprocessed red meat consumption and hypertension in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **100**, 948–952.
29. Strandberg TE & Pitkala K (2003) What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **12**, 293–297.
30. Pede S & Lombardo M (2001) Cardiovascular risk stratification. Systolic, diastolic or pulse pressure? *Ital. Heart J. Suppl. Off. J. Ital. Fed. Cardiol.* **2**, 356–358.
31. Hadaegh F, Shafiee G, Hatami M, et al. (2012) Systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure and pulse pressure for prediction of cardiovascular events and mortality in a Middle Eastern population. *Blood Press.* **21**, 12–18.
32. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, et al. (2019) 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.*, 1–11.
33. Asfaw A (2011) Does consumption of processed foods explain disparities in the body weight of individuals? The case of Guatemala. *Health Econ.* **20**, 184–195.
34. Louzada ML da C, Ricardo CZ, Steele EM, et al. (2018) The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutr.* **21**, 94–102.
35. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, et al. (2018) Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* **10**, 587.
36. Poti JM, Mendez MA, Ng SW, et al. (2015) Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households? *Am. J. Clin. Nutr.* **101**, 1251–1262.
37. Moubarac J-C, Martins APB, Claro RM, et al. (2013) Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutr.* **16**, 2240–2248.



38. Mill JG, Malta DC, Machado ÍE, et al. (2019) Estimation of salt intake in the Brazilian population\_results from the 2013 National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* **22**, E190009.SUPL.2.
39. Farrand C, Charlton K, Crino M, et al. (2017) Know Your Noodles! Assessing Variations in Sodium Content of Instant Noodles across Countries. *Nutrients* **9**, 612.
40. Sarno F, Claro RM, Levy RB, et al. (2013) Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. *Rev. Saúde Pública* **47**, 571–578.
41. Nilson E, Spaniol A, Gonçalves V, et al. (2017) Sodium Reduction in Processed Foods in Brazil: Analysis of Food Categories and Voluntary Targets from 2011 to 2017. *Nutrients* **9**, 742.
42. Henriques P, O'Dwyer G, Dias PC, et al. (2018) Health and Food and Nutritional Security Policies: challenges in controlling childhood obesity. *Ciênc. Saúde Coletiva* **23**, 4143–4152.

Table 1: Population characteristics by consumption of ultra-processed foods – ELSA-Brasil, baseline (2008-2010)

	<b>Low consumption</b>		<b>Medium consumption</b>		<b>High consumption</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sex (n = 8754)</b>								
Male	1304	35.3	1249	33.8	1141	30.9	3694	42.2
Female	1339	26.5	1721	34.0	2000	39.5	5060	57.8
<b>Age in years (n = 8754)</b>								
35 - 44	567	22.2	840	32.8	1152	45.0	2559	29.2
45 - 54	1104	30.0	1285	34.9	1288	35.0	3677	42.0
55 - 64	773	38.4	675	33.5	565	28.1	2013	23.0
65 - 74	199	39.4	170	33.7	136	26.9	505	5.8
<b>Color or race (n = 8359)</b>								
White	1243	25.5	1629	33.4	2012	41.2	4884	58.4
Brown	862	36.3	819	34.5	694	29.2	2375	28.4
Black	403	36.6	379	34.5	318	28.9	1100	13.2
<b>Education (n = 8754)</b>								
Elementary school	352	45.8	239	31.1	178	23.1	769	8.8
High school	956	33.4	993	34.7	913	31.9	2862	32.7
Higher/postgraduate education	1335	26.1	1738	33.9	2050	40.0	5123	58.5
<b>Physical activity (n = 8610)</b>								
Weak	1914	29.4	2236	34.4	2359	36.2	6509	75.6
Moderate	470	33.3	453	32.1	488	34.6	1411	16.4
Strong	209	30.3	231	33.5	250	36.2	690	8.0
<b>Smoking (n = 8754)</b>								
Never smoked	1494	28.5	1764	33.7	1979	37.8	5237	59.8
Former smoker	753	31.9	824	34.9	785	33.2	2362	27.0
Smoker	396	34.3	382	33.1	377	32.6	1155	13.2
<b>Alcohol consumption (n = 8753)</b>								
None	1270	28.0	1508	33.2	1763	38.8	4541	51.9
Moderate	1149	31.1	1282	34.7	1265	34.2	3696	42.2
Excessive	223	43.2	180	34.9	113	21.9	516	5.9
<b>Using antihypertensive drugs (n = 8753)</b>								
No	2573	30.2	2894	33.9	3060	35.9	8527	97.4
Yes	69	30.5	76	33.6	81	35.8	226	2.6
<b>Nutritional status (n = 8751)</b>								
Underweight and normal weight	1228	31.1	1312	33.2	1414	35.8	3954	45.2
Overweight	1020	29.9	1191	34.9	1206	35.3	3417	39.0
Obese	395	28.6	465	33.7	520	37.7	1380	15.8
<b>Self-reported diabetes (n = 8751)</b>								
No	2467	29.4	2859	34.1	3059	36.5	8385	95.8
Yes	174	47.5	111	30.3	81	22.1	366	4.2

Table 2: Systolic and diastolic blood pressure, and diet-related variables – ELSA-Brasil

	Ultra-processed food (UPF) consumption							
	Low Consumption		Medium Consumption		High Consumption		Total	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Systolic blood pressure (SBP) and Diastolic blood pressure (DBP) – at baseline (2008-2010) and first follow-up (2012-2014)</b>								
SBP at baseline (mmHg)	115.6	11.5	114.0	11.3	112.9	11.2	114.1	11.4
SBP at first follow-up (mmHg)	117.5	13.3	116.2	13.4	115.2	13.1	116.2	13.3
DBP at baseline (mmHg)	72.8	8.2	72.4	8.0	72.1	8.0	72.4	8.1
DBP at first follow-up (mmHg)	74.2	8.9	74.2	8.9	74.1	8.8	74.2	8.8
<b>Diet-related variables at baseline (2008-2010)</b>								
Calories from UPFs/day (%)	14.5	3.9	23.8	2.4	35.4	6.1	25.2	9.6
Total daily energy intake (Kcal/day)	2573.1	904.7	2601.0	916.2	2634.9	931.4	2605	918.5
Saturated fat intake (g/day)	21.5	12.0	29.8	12.7	32.9	14.4	30.2	13.3
Sodium intake (g/day)	5.2	28.9	4.4	9.2	4.3	15.3	4.6	19.2

Table 3: Changes in SBP and DBP, and incidence of arterial hypertension, at four-year follow-up, by ultra-processed food consumption – ELSA-Brasil

		Ultra-processed food (UPF) consumption				
		Low Consumption	Medim Consumption	High Consumption	AIC	
			$\beta$ 95 % CI	$\beta$ 95 % CI		
<b>Changes in systolic blood pressure (SBP)</b>						
Model 1	0 (ref)	<b>-1.48</b>	<b>-2.08;-0.90</b>	<b>-2.63</b>	<b>-3.21;-2.04</b>	133,279.8
Model 2	0 (ref)	0.02	-0.54;0.57	0.25	-0.32;0.81	125,441.0
Model 3	0 (ref)	-0,08	-0.64;0.48	0.09	-0.47;0.67	120,480.5
<b>Changes in diastolic blood pressure (DBP)</b>						
Model 1	0 (ref)	-0.30	-0.70;0.10	<b>-0.61</b>	<b>-1.01;-0.21</b>	120,150.9
Model 2	0 (ref)	0.33	-0.07;0.72	<b>0.57</b>	<b>0.16;0.98</b>	113,914.2
Model 3	0 (ref)	0.25	-0.15;0.66	<b>0.48</b>	<b>0.07;0.90</b>	109,358.0
<b>Incidence of hypertension</b>			<b>OR 95 % CI</b>	<b>OR 95 % CI</b>		
Model 1	1 (ref)	0.87	0.76;1.00	<b>0.81</b>	<b>0.70;0.93</b>	931,691.9
Model 2	1 (ref)	1.07	0.92;1.24	<b>1.20</b>	<b>1.04;1.40</b>	841,878.0
Model 3	1 (ref)	1.08	0.93;1.25	<b>1.23</b>	<b>1.05;1.43</b>	818,544.3

Model 1: UPF consumption + SBP/DBP/Hypertension\* (crude model);

Model 2: Model 1+ age\* + sex + color or race + education\*;

Model 3: Model 2 + physical activity\* + smoking\* + alcohol consumption\* + sodium intake + use of antihypertensive drugs\* (SBP and DBP analyses only) + total daily energy intake.

\* as time-dependent covariates

Table 4: Sensitivity analysis with adjustment variables – ELSA-Brasil

Adjustments	Ultra-processed food (UPF) consumption				
	Low consumption	Medium consumption		High consumption	
		$\beta$	95% CI	$\beta$	95% CI
<b>Changes in systolic blood pressure (SBP)</b>					
Additionally adjusted for BMI*	0 (ref)	-0.18	-0.73;0.37	-0.17	-0.73;0.39
Additionally adjusted for saturated fat intake	0 (ref)	-0.07	-0.63;0.49	0.11	-0.47;0.69
Additionally adjusted for self-reported diabetes*	0 (ref)	0.02	-0.54;0.57	0.26	-0.31;0.84
Excluding self-reported diabetes	0 (ref)	0.02	-0.55;0.59	0.29	-0.30;0.87
<b>Changes in diastolic blood pressure (DBP)</b>					
Additionally adjusted for BMI*	0 (ref)	0.14	-0.25;0.53	0.17	-0.22;0.57
Additionally adjusted for saturated fat intake	0 (ref)	0.25	-0.15;0.66	<b>0.46</b>	0.04;0.88
Additionally adjusted for self-reported diabetes*	0 (ref)	0.32	-0.09;0.72	<b>0.60</b>	0.18;1.01
Excluding self-reported diabetes	0 (ref)	0.27	-0.14;0.69	<b>0.60</b>	0.18;1.02
<b>Incidence of hypertension</b>					
Additionally adjusted for BMI*	1 (ref)	1.05	0.91;1.22	1.17	1.00;1.36
Additionally adjusted for saturated fat intake	1 (ref)	1.08	0.93;1.25	<b>1.24</b>	1.06;1.45
Additionally adjusted for self-reported diabetes*	1 (ref)	1.10	0.95;1.28	<b>1.27</b>	1.09;1.49
Excluding self-reported diabetes	1 (ref)	1.09	0.94;1.28	<b>1.27</b>	1.08;1.49

Model: UPF consumption + SBP/DBP /Hypertension\* + age\* + sex + color or race + education\* physical activity\* + smoking\* + alcohol consumption\* + sodium intake + use of antihypertensive drugs\* (SBP and DBP analyses only) + total daily energy intake + BMI\* or saturated fat intake or self-reported diabetes \* or Excluding self-reported diabetes at baseline.

\* as time-dependent covariates

## 6. DISCUSSÃO

Na presente tese, evidenciou-se através dos dois artigos que o consumo elevado dos AUP está associado a um pior perfil de risco cardiovascular visto que foram verificadas reduções nos níveis de HDL-c em homens, lipoproteína considerada protetora da aterosclerose, e aumento na pressão arterial diastólica no tercil de maior consumo de AUP comparado aos indivíduos com baixo consumo. Verificou-se também associação estatisticamente significativa entre o alto consumo de AUP e incidência de hipertensão arterial.

Esperavam-se estimativas de mudança nos níveis de HDL-c e de PAD de maior magnitude do que as que foram observadas, dadas as características dos AUP. Entretanto, apesar dos pontos mais frágeis do estudo, as estimativas se mostraram estatisticamente significativas. Além disso, embora esses valores se mostrem reduzidos a nível individual, eles podem apresentar relevância razoável a nível populacional, considerando sua contribuição nos escores de risco cardiovascular, como o Escore de Risco de Framingham (ERF) que estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica (ROSE, 2001; FALUDI et al., 2017).

A avaliação do consumo alimentar é um dos maiores desafios para o pesquisador. Além das limitações inerentes ao próprio instrumento que são capazes de comprometer a validade interna do estudo, há uma complexidade e uma variabilidade na dieta, interações entre nutrientes, sazonalidade além de questões psicológicas individuais do comportamento que podem afetar diretamente as escolhas alimentares (WILLETT, 1990).

Internacionalmente, os *guidelines* de alguns países concordam com as diretrizes alimentares brasileiras que preconizam que a dieta deve ser baseada em alimentos *in natura* ou minimamente processados, sobretudo em plantas, enquanto o consumo dos AUP deve ser nulo ou no máximo ocasional (CANADA, 2019; SWEDEN, 2015). Isso impõe um grande desafio diante no sistema alimentar global ocidentalizado em que os AUP participam de forma importante. Porém, hoje, apesar de haver mais de 100 países que já desenvolveram guias alimentares, a maioria ainda apresenta recomendações baseadas em grupos de alimentos, sem considerar o processamento industrial. (BORTOLINI et al., 2019). Nesse sentido, o Guia Alimentar para a População Brasileira inovou ao destacar não só o processamento industrial como a causa ambiental, tanto que foi considerado o mais

abrangente em relação à sustentabilidade dentre guidelines de outros 11 países de alta e média-alta renda (AHMED; DOWNS; FANZO, 2019).

Reduzir o consumo de AUP também implica em modificar positivamente outros hábitos relacionados ao comportamento alimentar como comer sem atenção, comer assistindo TV, comer fora da mesa, comer sozinho, comer grandes porções, comer dentro do carro, após sair do *drive thru*, substituir refeições... Essa redução transcende o âmbito da saúde humana, atingindo a esfera ambiental tão afligida por contaminações advindas de embalagens e de resíduos industriais que afetam o ecossistema, e a esfera dos recursos naturais como água e energia cada vez mais escassos, dentre outras. Assim, dietas adequadas são capazes de sanar e prevenir não apenas problemas de saúde como também ambientais e sociais (CARSTENS et al., 2020; CHEN; CHAUDHARY; MATHYS, 2019; LEE et al., 2019).

A redução do consumo dos AUP parece ter um impacto populacional maior na melhora da qualidade da alimentação do que medidas mais pontuais de controle de componentes nutricionais isolados, como os acordos voluntários com as empresas de alimentos, pois implica toda uma mudança no padrão alimentar, facilitando a ingestão de marcadores de alimentação saudável (HENRIQUES et al., 2018).

Ainda hoje, com o conhecimento que se tem até o momento e com as medidas já implementadas, há falhas na prevenção e no tratamento do excesso de peso, fato confirmado pela crescente pandemia de obesidade. Isso acontece porque não se tem investido no cerne da questão e se tem tratado muito mais sintomas culminando em uma era de medicalizações e prevenções secundária, terciária e quaternária em detrimento da prevenção primária. A dieta, bem como outros pilares da medicina do estilo de vida, são a chave para se atingir a causa e não apenas as consequências dos eventos em saúde. E já foi evidenciado o papel que os AUP exercem no ganho de peso, seja por sua composição nutricional, seja pelo processamento industrial propriamente dito, o que os coloca como ponto central no combate à obesidade e suas repercussões (LOUZADA et al., 2015b; CANELLA et al., 2014; JUUL et al., 2018; SILVA et al., 2018; CANHADA et al., 2019; HALL et al., 2019).

O ELSA-Brasil é um estudo de abrangência nacional e com representatividade de indivíduos nas diferentes condições sociodemográficas e econômicas que tem contribuído com pesquisas relacionadas a diversas questões relacionadas ao desenvolvimento da obesidade e das doenças crônicas não transmissíveis (AQUINO et al., 2012). Nesse sentido,

esse estudo contribuiu para o conhecimento de efeitos dos AUP sobre a saúde cardiovascular ainda não suficientemente explorados na população adulta ao longo do tempo, evidenciando as consequências do processamento industrial e ratificando a recomendação do Guia alimentar de “evitar o consumo de AUP” para combater as DCV.

Para além dos artigos, esta tese trouxe questões políticas e ambientais e descreveu alguns compostos envolvidos no processamento industrial, como aditivos, plastificantes e compostos neoformados, destacando as consequências na saúde disponíveis até o momento na literatura relacionadas ao uso dessas substâncias.

Como implicações, os resultados desta tese são mais uma evidência da nocividade dos AUP colocando a restrição do consumo desses produtos como estratégia de saúde pública fundamental para melhorar a saúde da população.



## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de AUP é o reflexo das mudanças no sistema alimentar mundial vivenciado nas últimas décadas. Apesar de sua composição nutricional inadequada associada a aditivos e plastificantes nocivos, o consumo dos AUP permanece crescente por todos os extratos socioeconômicos, contribuindo para o aumento do excesso de peso e das doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão e dislipidemias.

Antes da criação da classificação NOVA, a questão do processamento industrial era pouco evidenciada pela comunidade científica e pelas políticas públicas. Como resultado, nutrientes isolados eram explorados como os únicos responsáveis pelos malefícios à saúde. Porém a NOVA, trouxe à tona os problemas do processamento industrial possibilitando que o conhecimento se solidificasse.

A partir da NOVA, reconheceu-se a proporção de AUP consumida como um padrão alimentar não saudável e também como um indicador de qualidade da alimentação de indivíduos e populações. Desta forma, inquéritos nacionais e estudos que realizem avaliações do consumo alimentar considerando-a devem ser ampliados para reforçar as evidências já existentes e levantar novas, a partir das quais as políticas e os recursos possam ser direcionados.

Os AUP são fatores de risco cardiovascular completamente passíveis de serem modificados, porém para reverter os efeitos da transição nutricional é necessário um esforço maior e conjunto do Estado e da sociedade. Muitas medidas já foram implementadas, como uma participação mínima de 30% do orçamento do programa nacional de alimentação escolar a ser aplicada em alimentos da agricultura familiar local e a proibição do uso de gordura *trans* a partir de 2023, mas ainda há muitos desafios para superação dos obstáculos individuais e populacionais a fim de que haja uma mudança efetiva.

As políticas e ações governamentais precisam ir além da reformulação do perfil nutricional dos AUP. Elas precisam ter um impacto populacional eficaz para apoiar ações pontuais sobre indivíduos. Assim, devem ser instuídas medidas de regulação que dificultem escolhas não saudáveis, como a regulamentação da venda e da propaganda de alimentos, a exemplo das medidas adotadas contra o tabagismo que obtiveram sucesso no final da década de 1980. De igual forma, as políticas devem instituir medidas de controle visando a facilitar a adesão de práticas saudáveis que já conseguiram ser conquistadas. Neste sentido, o aperfeiçoamento da rotulagem nutricional e a educação do consumidor devem ser priorizados

pois são ferramentas capazes de munir os indivíduos de informações e assim motivá-los e torná-los aptos para realizarem escolhas alimentares mais adequadas, contribuindo assim para a redução do consumo de AUP.

Assim, as políticas já desenvolvidas e as que virão devem prosseguir no esforço de desencorajar o consumo dos AUP como estratégia para melhorar a alimentação, prevenir e tratar doenças e retornar aos hábitos tradicionais nos quais a “comida de verdade” é a protagonista dentro dos lares brasileiros.

## REFERÊNCIAS

- ABO ZEID, A. A.; ROWIDA RAAFAT, I.; AHMED, A. G. Berberine alleviates monosodium glutamate induced postnatal metabolic disorders associated vascular endothelial dysfunction in newborn rats: possible role of matrix metalloproteinase-1. **Archives of Physiology and Biochemistry**, p. 1–12, 19 fev. 2020.
- ABREU, P. H. B. DE; ALONZO, H. G. A. O agricultor familiar e o uso (in)seguro de agrotóxicos no município de Lavras/MG. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 41, n. 0, 2016.
- ACT PROMOÇÃO DA SAÚDE. **Tributo Saudável: Refrigerante tem muito açúcar e pouco Imposto**, 2020. Disponível em: <<https://alimentacaosaudavel.org.br/tributo-saudavel/>>. Acesso em: 3 jul. 2020
- 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, maio 2019.
- AHMED, S.; DOWNS, S.; FANZO, J. Advancing an Integrative Framework to Evaluate Sustainability in National Dietary Guidelines. **Frontiers in Sustainable Food Systems**, v. 3, p. 1–20, 2019.
- ALLEMANDI, L. et al. Sodium content in processed foods in Argentina: compliance with the national law. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, v. 5, n. 3, p. 10, 2015.
- AL-ZAKWANI, I. et al. Sex disparity in the management and outcomes of dyslipidemia of diabetic patients in the Arabian Gulf: findings from the CEPHEUS study. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 25, dez. 2018.
- AMANO, T. et al. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on coronary plaque instability: An integrated backscatter intravascular ultrasound study. **Atherosclerosis**, v. 218, n. 1, p. 110–116, set. 2011.
- AMARENCO, P. et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 22, p. 1474–1479, 1 dez. 1994.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement\_1, p. S81–S90, 1 jan. 2014.
- 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, 15 fev. 2012.
- AQUINO, E. M. L. et al. Participants recruitment in ELSABrasil (Brazilian Longitudinal Study for Adult Health). **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 2, p. 10–18, jun. 2013.
- ASFAW, A. Does consumption of processed foods explain disparities in the body weight of individuals? The case of Guatemala. **Health Economics**, v. 20, n. 2, p. 184–195, fev. 2011.

ASSMANN, G. et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. **Atherosclerosis**, v. 124 Suppl, p. S11-20, jul. 1996.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS. **Faturamento ABIA 2014-2019**. Disponível em: <<https://www.abia.org.br/vsn/anexos/faturamento2019.pdf>>. Acesso em: 21 fev. 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE ALIMENTOS. **50 anos ABIA**. São Paulo: [s.n.].

AVIRAM, M. et al. Dietary Antioxidants and Paraoxonases Against LDL Oxidation and Atherosclerosis Development. In: VON ECKARDSTEIN, A. (Ed.). **Atherosclerosis: Diet and Drugs**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005. v. 170p. 263–300.

BAKER, P.; KAY, A.; WALLS, H. Trade Liberalization as a Driver of Tobacco, Alcohol and Ultra-processed Food Consumption in Asia: A Synthesis of Data and Existing Literature. **Globalization and Health**, v. 66, n. 10, p. 1–20, 2014.

BARKOWSKI, R. S.; FRISHMAN, W. H. HDL metabolism and CETP inhibition. **Cardiology in Review**, v. 16, n. 3, p. 154–162, jun. 2008.

BARRIO-LOPEZ, M. T. et al. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 09, p. 1722–1731, nov. 2013.

BARTER, P. HDL-C: role as a risk modifier. **Atherosclerosis. Supplements**, v. 12, n. 3, p. 267–270, nov. 2011.

BELLO, A.; PORTUGAL, M. R. C. Dislipidemia. In: **Nutrição em cardioendocrinologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2018. p. 93–108.

BENJAMIN, S. et al. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. **Journal of Hazardous Materials**, v. 340, p. 360–383, out. 2017.

BERROUGUI, H.; KHALIL, A. Age-Associated Decrease of High-Density Lipoprotein-Mediated Reverse Cholesterol Transport Activity. **Rejuvenation Research**, v. 12, n. 2, p. 117–126, abr. 2009.

BIELEMANN, R. M. et al. Consumption of ultra-processed foods and their impact on the diet of young adults. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 28, p. 1–10, 2015.

BLANCO-ROJO, R. et al. Consumption of Ultra-Processed Foods and Mortality: A National Prospective Cohort in Spain. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 11, p. 2178–2188, nov. 2019.

BOROW, K. M.; NELSON, J. R.; MASON, R. P. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 242, n. 1, p. 357–366, set. 2015.

BORTOLINI, G. A. et al. Guias alimentares: estratégia para redução do consumo de alimentos ultraprocessados e prevenção da obesidade. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, p. 1–6, 2019.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Portaria N° 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto.** Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0399\\_22\\_02\\_2006.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0399_22_02_2006.html)>. Acesso em: 2 mar. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. Promovendo a alimentação saudável**, 2008. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2008.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2008.pdf)>. Acesso em: 1 out. 2018

BRASIL. **Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil: 2011-2022**, 2011. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_acoes\\_enfrent\\_dcnt\\_2011.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf)>

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde. 128 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 37)**, 2013. Disponível em:

<[http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno\\_37.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_37.pdf)>. Acesso em: 3 jul. 2020

BRASIL. **Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção básica. Guia alimentar para a população brasileira/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica.-2.ed.-Brasília: Ministério da Saúde**, 2014.

Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf)>. Acesso em: 1 jul. 2020

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde**, 2017. Disponível em:

<[http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel\\_2016\\_jun17.pdf](http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf)>. Acesso em: 12 dez. 2016

BRASIL. **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil assume meta para reduzir 144 mil toneladas de açúcar até 2022**. Disponível em:

<<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/44777-brasil-assume-meta-para-reduzir-144-mil-toneladas-de-acucar-ate-2022>>. Acesso em: 1 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2019a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>>

BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Brasil reúne nove países para discutir políticas voltadas à alimentação saudável.** Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43194-brasil-reune-nove-paises-para-discutir-politicas-voltadas-a-alimentacao-saudavel>>. Acesso em: 1 mar. 2020b.

BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova regras que limitam o uso de gorduras trans em alimentos.** Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/12/anvisa-aprova-regras-que-limitam-o-uso-de-gorduras-trans-industriais-em-alimentos>>. Acesso em: 1 mar. 2020c.

BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Envie sugestões sobre rotulagem de alimentos até 9/12 - Notícias - Anvisa.** Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/rotulagem-de-alimentos-prazo-de-cps-termina-9-12/219201?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/rotulagem-de-alimentos-prazo-de-cps-termina-9-12/219201?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 1 mar. 2020d.

BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gerência Geral de Alimentos divulga resultados de 2019 - Notícias - Anvisa.** Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/gerencia-geral-de-alimentos-divulga-resultados-de-2019/219201?p\\_p\\_auth=wOLXdEYx&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp\\_p\\_auth%3DwOLXdEYx%26p\\_p\\_id%3D101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-4%26p\\_p\\_col\\_count%3D2](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/gerencia-geral-de-alimentos-divulga-resultados-de-2019/219201?p_p_auth=wOLXdEYx&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DwOLXdEYx%26p_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-4%26p_p_col_count%3D2)>. Acesso em: 1 mar. 2020.

BUCKLEY, J. P. et al. Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. **Environment International**, v. 131, p. 105057, out. 2019.

BUDOFF, M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 118, n. 1, p. 138–145, jul. 2016.

BURLANDY, L. et al. Políticas de promoção da saúde e potenciais conflitos de interesses que envolvem o setor privado comercial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 6, p. 1809–1818, jun. 2016.

CABO, J.; ALONSO, R.; MATA, P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. **British Journal of Nutrition**, v. 107, n. S2, p. S195–S200, jun. 2012.

CANADA. **Canada's Dietary Guidelines for Health Professionals and Policy Makers.**, 2019. Disponível em: <<https://food-guide.canada.ca/static/assets/pdf/CDG-EN-2018.pdf>>. Acesso em: 5 set. 2020

CANELLA, D. S. et al. Ultra-Processed Food Products and Obesity in Brazilian Households (2008–2009). **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92752, 25 mar. 2014.

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**, p. 1–11, 17 out. 2019.

CAO, X.-L. et al. Bisphenol A in Baby Food Products in Glass Jars with Metal Lids from Canadian Markets. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5345–5351, 24 jun. 2009.

CARNEIRO, D. Aditivos alimentares. In: **Abordagem nutricional na prevenção e tratamento do autismo**. 1. ed. São Paulo: P&B, 2018. p. 512.

CARSTENS, L. et al. Biotransformation of Phthalate Plasticizers and Bisphenol A by Marine-Derived, Freshwater, and Terrestrial Fungi. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 317, 28 fev. 2020.

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

CASTRO-MARTÍNEZ, M. G. et al. [Dietary trans fatty acids and its metabolic implications]. **Gaceta Medica De Mexico**, v. 146, n. 4, p. 281–288, ago. 2010.

CEDIEL, G. et al. Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). **Public Health Nutrition**, p. 1–9, 19 jun. 2017.

CHAPMAN, M. J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. **European Heart Journal**, v. 32, n. 11, p. 1345–1361, 1 jun. 2011.

CHASSAING, B. et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. **Nature**, v. 519, n. 7541, p. 92–96, mar. 2015.

CHASSAING, B. et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. **Gut**, v. 66, n. 8, p. 1414–1427, ago. 2017.

CHAZELAS, E. et al. Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 3980, dez. 2020.

CHEN, C.; CHAUDHARY, A.; MATHYS, A. Dietary Change Scenarios and Implications for Environmental, Nutrition, Human Health and Economic Dimensions of Food Sustainability. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 856, 16 abr. 2019.

CHEN, D. et al. Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. **Environmental Science & Technology**, v. 50, n. 11, p. 5438–5453, 7 jun. 2016.

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, jun. 2013.

CHOR, D. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 23 jun. 2015.

CHRISTENSEN, K. L. Y. et al. The contribution of diet to total bisphenol A body burden in humans: Results of a 48 hour fasting study. **Environment International**, v. 50, p. 7–14, dez. 2012.

CICERO, A. F. G. et al. Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation and Blood Pressure Levels in Hypertriglyceridemic Patients with Untreated Normal-High Blood Pressure and With or Without Metabolic Syndrome: A Retrospective Study. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 137–144, abr. 2010.

CLIFTON, P. M. Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia. **Pathology**, v. 51, n. 2, p. 222–226, fev. 2019.

COELHO, C. et al. Body Image and Nutritional Status Are Associated with Physical Activity in Men and Women: The ELSA-Brasil Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 6, p. 6179–6196, 29 maio 2015.

CRAIG, C. L. et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381–1395, ago. 2003.

CUNHA, N. DE M. et al. Contribution of ultra-processed foods consumption in sodium ingestion of atherosclerotic disease patients, residents in the southern region of Brazil. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 32, p. 140–144, ago. 2019.

DARANI ZAD, N. et al. Association of dietary pattern with biochemical blood profiles and bodyweight among adults with Type 2 diabetes mellitus in Tehran, Iran. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 14, n. 1, dez. 2015.

DARMON, N. The good, the bad, and the ultra-processed.[Letter]. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 10, p. 1967–1968, out. 2009.

DAVID, S. et al. Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods? **Food & Function**, v. 9, n. 3, p. 1344–1352, 2018.

DAWSON, A. M.; ISSELBACHER, K. J. Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations on the role of bile salts. **Intestinal lipid metabolism and bile salts**, p. 730-740, 1959.

DEBOSE-BOYD, R. A. Feedback regulation of cholesterol synthesis: sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. **Cell Research**, v. 18, n. 6, p. 609–621, jun. 2008.

DEER, J. et al. Dietary models of insulin resistance. **Metabolism**, v. 64, n. 2, p. 163–171, fev. 2015.



DEGOMA, E. M.; DEGOMA, R. L.; RADER, D. J. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels evaluating high-density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 23, p. 2199–2211, 10 jun. 2008.

DEJARNETT, N. et al. Acrolein Exposure Is Associated With Increased Cardiovascular Disease Risk. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 4, 15 ago. 2014.

DHINGRA, R. et al. Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. **Circulation**, v. 116, n. 5, p. 480–488, 9 jul. 2007.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The Lancet**, v. 388, n. 10046, p. 776–786, ago. 2016.

**Dietary intake data were collected and analyzed using Nutrition Data System for Research software version. Minneapolis: Nutrition Coordinating Center, University of Minnesota. , 2010.**

DO, R. et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. **Nature Genetics**, v. 45, n. 11, p. 1345–1352, nov. 2013.

DRIVER, S. L. et al. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 10, p. 1227–1234, mar. 2016.

DUFFEY, K. J. et al. Regular Consumption from Fast Food Establishments Relative to Other Restaurants Is Differentially Associated with Metabolic Outcomes in Young Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 11, p. 2113–2118, 1 nov. 2009.

DUFFEY, K. J. et al. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 92, n. 4, p. 954–959, 1 out. 2010.

DUJOVNE, C. A. Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins? **The American Journal of Medicine**, v. 130, n. 10, p. 1148–1150, out. 2017.

ELSHOURBAGY, N. A.; MEYERS, H. V.; ABDEL-MEGUID, S. S. Cholesterol: The Good, the Bad, and the Ugly - Therapeutic Targets for the Treatment of Dyslipidemia. **Medical Principles and Practice**, v. 23, n. 2, p. 99–111, 2014.

EVANGELISTA, J. Industrialização de alimentos. In: **Tecnologia de alimentos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 35–42.

EVENSON, R. E.; GOLLIN, D. Assessing the Impact of the Green Revolution, 1960 to 2000. **Science, New Series**, v. 300, n. 5620, p. 758–762, 2003.

FALUDI, A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, 2017.

FARRAND, C. et al. Know Your Noodles! Assessing Variations in Sodium Content of Instant Noodles across Countries. **Nutrients**, v. 9, n. 7, p. 612, 16 jun. 2017.

- FAUSTO, M. A. et al. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 3, p. 513–524, mar. 2008.
- FAVARI, E. et al. Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. In: VON ECKARDSTEIN, A.; KARDASSIS, D. (Eds.). . **High Density Lipoproteins**. Cham: Springer International Publishing, 2015. v. 224p. 181–206.
- 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, p. 63–71, jun. 2013.
- FERNANDEZ, M. L. Effects of eggs on plasma lipoproteins in healthy populations. **Food & Function**, v. 1, n. 2, p. 156, 2010.
- FIOLET, T. et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. **BMJ**, p. k322, 14 fev. 2018.
- FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Applied longitudinal analysis**. 2. ed. [s.l.] Wiley, 2011.
- FLEURY, C. A. **A dieta dos nossos ancestrais: Guia nutricional para perda de peso e manutenção da saúde**. São Paulo: Matrix, 2012.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Guidelines on the Collection of Information on Food Processing through Food Consumption Surveys**. Rome: FAO, 2015.
- FRYE, C. et al. Endocrine Disruptors: A Review of Some Sources, Effects, and Mechanisms of Actions on Behaviour and Neuroendocrine Systems: EDCs-Sources, Effects & Mechanisms. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 24, n. 1, p. 144–159, jan. 2012.
- FUHRMAN, B.; AVIRAM, M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis: **Current Opinion in Lipidology**, v. 12, n. 1, p. 41–48, fev. 2001.
- GAO, L. et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Atherosclerosis**, v. 226, n. 2, p. 328–334, fev. 2013.
- GAO, X.; WANG, H.-S. Impact of Bisphenol A on the Cardiovascular System — Epidemiological and Experimental Evidence and Molecular Mechanisms. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 8, p. 8399–8413, 15 ago. 2014.
- GELEIJNSE, J. M. et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. **J Hypertens.**, v. 20, n. 8, p. 1493–9, 2002.
- GENEST, J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. **J. Inherit. Metab. Dis.**, p. 21, 2003.

GERASIMIDIS, K. et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. **European Journal of Nutrition**, 18 dez. 2019.

GONZÁLEZ, N. et al. Concentrations of nine bisphenol analogues in food purchased from Catalonia (Spain): Comparison of canned and non-canned foodstuffs. **Food and Chemical Toxicology**, v. 136, p. 110992, fev. 2020.

GORDON, T. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. **The American Journal of Medicine**, v. 62, n. 5, p. 707–714, 1 maio 1977.

GRUNDY, S. M. et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 2, p. e13–e18, 1 fev. 2004.

HALL, K. D. et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. **Cell Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 67–77.e3, jul. 2019.

HENRIQUES, P. et al. Políticas de Saúde e de Segurança Alimentar e Nutricional: desafios para o controle da obesidade infantil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 12, p. 4143–4152, dez. 2018.

HERRON, K. L. et al. Pre-menopausal women, classified as hypo- or hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, n. 3, p. 250–258, jun. 2002.

HERRON, K. L. et al. High intake of cholesterol results in less atherogenic low-density lipoprotein particles in men and women independent of response classification. **Metabolism**, v. 53, n. 6, p. 823–830, jun. 2004.

HO, H. V. T. et al. The effect of oat  $\beta$ -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction\_a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials.pdf. **Br J Nutr.**, p. 1369–1382, 2016.

HTUN, N. C. et al. Food intake patterns and cardiovascular risk factors in Japanese adults: analyses from the 2012 National Health and nutrition survey, Japan. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, dez. 2017.

HU, X. et al. Phthalate monoesters as markers of phthalate contamination in wild marine organisms. **Environmental Pollution**, v. 218, p. 410–418, nov. 2016.

HUANG, M. et al. Associations of hemoglobin biomarker levels of acrylamide and all-cause and cardiovascular disease mortality among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. **Environmental Pollution**, v. 238, p. 852–858, jul. 2018.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids**. Washington, D.C: National Academies Press, 2005. Disponível em:

<[https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/energy\\_full\\_report.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf)>. Acesso em: 19 fev. 2020.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DE ALIMENTOS. **Alimentos Processados | MITO: A existência de alimentos ultraprocessados**. Disponível em:

<<https://alimentosprocessados.com.br/mitos-fatos-processamento-ultraprocessados.php>>. Acesso em: 31 mar. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009 - POF: Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil/IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2011**. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2016

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares, 2017-2018: primeiros resultados** IBGE, , 2019. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101670.pdf>>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020**. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101704.pdf>>. Acesso em: 22 maio. 2020

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DE ALIMENTOS. **Alimentos Processados | Evolução da indústria de alimentos e bebidas no Brasil**. Disponível em: <<https://alimentosprocessados.com.br/industria-evolucao-industria-de-alimentos-e-bebidas-no-brasil.php>>. Acesso em: 22 fev. 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some industrial chemicals. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk humans**. Lyon: [s.n.].

JAIN, R. B.; DUCATMAN, A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged  $\geq 20$  years. **Journal of Circulating Biomarkers**, v. 7, p. 184945441877931, jan. 2018.

JAKOBSEN, M. U. et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 5, p. 1425–1432, 1 maio 2009.

JANARDHANAN, R. Endocrine Disrupting Chemical Induced “Pollution of Metabolic Pathways”: A Case of Shifting Paradigms With Implications for Vascular Diseases. **Current Drug Targets**, v. 19, n. 9, p. 1024–1037, 29 jun. 2018.

JAYALATH, V. H. et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 4, p. 914–921, 1 out. 2015.

JIANG, J. et al. Association of major dietary patterns and blood pressure longitudinal change in Bangladesh: **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 6, p. 1193–1200, jun. 2015.

JIEUL LEE; JIHYE KIM. Association between Dietary Pattern and Incidence of Cholesterolemia in Korean Adults: The Korean Genome and Epidemiology Study. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 53, 9 jan. 2018.

JO, Y.; DEBOSE-BOYD, R. A. Control of cholesterol synthesis through regulated ER-associated degradation of HMG CoA reductase. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 45, n. 3, p. 185–198, jun. 2010.

JONES, J. M. Food processing: criteria for dietary guidance and public health? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 78, n. 1, p. 4–18, fev. 2019.

JOVANOVSKI, E. et al. Effect of psyllium (*Plantago ovata*) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Clin Nutr**, n. 108, p. 1–11, 2018.

JUNG, U.; CHOI, M.-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184–6223, 11 abr. 2014.

JUUL, F. et al. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 01, p. 90–100, jul. 2018.

JUUL, F.; HEMMINGSSON, E. Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in Sweden between 1960 and 2010. **Public Health Nutrition**, v. 18, n. 17, p. 3096–3107, dez. 2015.

KAPOURCHALI, F. R. et al. The Role of Dietary Cholesterol in Lipoprotein Metabolism and Related Metabolic Abnormalities: A Mini-review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 14, p. 2408–2415, 25 out. 2016.

KAWAKAMI, A.; YOSHIDA, M. Apolipoprotein CIII Links Dyslipidemia with Atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 16, n. 1, p. 6–11, 2009.

KAY, R. M. Effects of dietary fibre on serum lipid levels and fecal bile acid excretion. **CMed Assoc an J**, p. 1213–1217, 1980.

KEARNS, K. et al. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 143, 2014.

KIM, E. H. et al. Serum Triglyceride Levels and Cardiovascular Disease Events in Koreans. **Cardiology**, v. 131, n. 4, p. 228–235, 2015.

KLOP, B. et al. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. **PANMINERVA MEDICA**, v. 54, n. 2, p. 14, 2012.

KLOP, B.; ELTE, J.; CABEZAS, M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218–1240, 12 abr. 2013.

KLOP, B.; REGO, A. T. DO; CABEZAS, M. C. Alcohol and plasma triglycerides: **Current Opinion in Lipidology**, v. 24, n. 4, p. 321–326, ago. 2013.

KOCAMAZ, E. et al. Sulfite leads to neuron loss in the hippocampus of both normal and SOX-deficient rats. **Neurochemistry International**, v. 61, n. 3, p. 341–346, ago. 2012.

KRAUSS, R. M. et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. **Circulation**, v. 102, n. 18, p. 2284–99, 31 out. 2000.

KRUMMEL, D. A. Terapia clínica e nutricional na doença cardiovascular. In: **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 833–864.

KULKOVA, N. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2224–60, 2012.

KUTKUT, I. et al. Lymphatic vessels: an emerging actor in atherosclerotic plaque development. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 45, n. 1, p. 100–108, jan. 2015.

LACRUZ, M. E. et al. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. **Medicine**, v. 94, n. 22, p. e952, jun. 2015.

LAJOUS, M. et al. Processed and unprocessed red meat consumption and hypertension in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 3, p. 948–952, 1 set. 2014.

LASTER, J.; BONNES, S. L.; ROCHA, J. Increased Use of Emulsifiers in Processed Foods and the Links to Obesity. **Current Gastroenterology Reports**, v. 21, n. 11, p. 61, nov. 2019.

LASTER, J.; FRAME, L. A. Beyond the Calories—Is the Problem in the Processing? **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 17, n. 4, p. 577–586, dez. 2019.

LAVIGNE-ROBICHAUD, M. et al. Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec, Canada. **Public Health Nutrition**, p. 1–9, 7 jul. 2017.

LECERF, J. M. Les aliments hyper-transformés : un nouveau concept discuté. **Médecine des Maladies Métaboliques**, v. 12, n. 4, p. 381–386, jun. 2018.

LECERF, J.-M.; DE LORGERIL, M. Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. 01, p. 6–14, jul. 2011.

LEE, Y.-M. et al. Distribution of phthalate esters in air, water, sediments, and fish in the Asan Lake of Korea. **Environment International**, v. 126, p. 635–643, maio 2019.

LEVINOVITZ, A. **A mentira do glúten e outros mitos sobre o que você come**. 1. ed. Porto Alegre: Citadel Grupo Editorial, 2015.

- LI, Y. et al. Associations of dietary phytosterols with blood lipid profiles and prevalence of obesity in Chinese adults, a cross-sectional study. **Lipids in health and disease**, v. 17, n. 1, p. 54, 2018.
- LOPES, A. E. DA S. C. et al. Association between consumption of ultra-processed foods and serum C-reactive protein levels: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 137, n. 2, p. 169–176, abr. 2019.
- LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. DE. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 117, p. 518–534, jun. 2018.
- LOUZADA, M. L. DA C. et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 38, p. 1–11, 2015a.
- LOUZADA, M. L. DA C. et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. **Preventive Medicine**, v. 81, p. 9–15, dez. 2015b.
- LOUZADA, M. L. DA 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, jan. 2018.
- LU, J. et al. Seasonal distribution, risks, and sources of endocrine disrupting chemicals in coastal waters: Will these emerging contaminants pose potential risks in marine environment at continental-scale? **Chemosphere**, v. 247, p. 125907, maio 2020.
- LUDWIG, D. S. Technology, Diet, and the Burden of Chronic Disease. **JAMA**, v. 305, n. 13, p. 1352, 6 abr. 2011.
- LUDWIG, D. S. et al. Ultra-Processed Food and Obesity: The Pitfalls of Extrapolation from Short Studies. **Cell Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 3–4, jul. 2019.
- LUO, M.; PENG, D. The emerging role of apolipoprotein C-III: beyond effects on triglyceride metabolism. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, dez. 2016.
- LYNCH, H.; JOHNSTON, C.; WHARTON, C. Plant-Based Diets: Considerations for Environmental Impact, Protein Quality, and Exercise Performance. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1841, 1 dez. 2018.
- MACH, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, p. 111–188, 1 jan. 2020.
- MALACHIAS, M. V. B. et al. 7<sup>a</sup> Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1–83, 2016.
- MALAGUARNERA, M. et al. L-Carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with diabetes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 1, p. 71–76, 1 jan. 2009.
- MALHOTRA, G.; SETHI, A.; ARORA, R. Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Outcomes: **American Journal of Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. e862–e870, 2016.

MALTA, D. C. et al. Prevalence of high blood pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 2, p. 163–170, abr. 2016.

MANSBACH, C. M.; SIDDIQI, S. Control of chylomicron export from the intestine. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 310, n. 9, p. G659–G668, maio 2016.

MARTÍNEZ, M. A. et al. Comparing dietary and non-dietary source contribution of BPA and DEHP to prenatal exposure: A Catalonia (Spain) case study. **Environmental Research**, v. 166, p. 25–34, out. 2018.

MARTÍNEZ STEELE, E. et al. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 6, n. 3, p. e009892, jan. 2016.

MARTÍNEZ STEELE, E. et al. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. **Population Health Metrics**, v. 15, n. 1, p. 6, dez. 2017.

MARTINI, D. Health Benefits of Mediterranean Diet. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1802, 5 ago. 2019.

MARTINO, J. V.; VAN LIMBERGEN, J.; CAHILL, L. E. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. **Frontiers in Pediatrics**, v. 5, p. 96, 1 maio 2017.

MARTINS, A. P. B. et al. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 656–665, ago. 2013.

MARTINS, A. P. B. Regulação e controle de alimentos. In: **Políticas públicas de alimentação e nutrição**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. p. 256.

MATTEI, J. et al. The Mediterranean Diet Score Is More Strongly Associated with Favorable Cardiometabolic Risk Factors over 2 Years Than Other Diet Quality Indexes in Puerto Rican Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n. 4, p. 661–669, abr. 2017.

MCKIM, J. M. Food additive carrageenan: Part I: A critical review of carrageenan *in vitro* studies, potential pitfalls, and implications for human health and safety. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 44, n. 3, p. 211–243, mar. 2014.

MCNAMARA, D. J. et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. **The Journal of clinical investigation**, v. 79, n. 6, p. 1729–1739, 1987.

MCNAMARA, D. J. Dietary cholesterol, heart disease risk and cognitive dissonance. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 73, n. 02, p. 161–166, maio 2014.

MCNAMARA, J. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. **Atherosclerosis**, v. 154, n. 1, p. 229–236, jan. 2001.



- MENDONÇA, R. D. D. et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 1433–1440, 1 nov. 2016a.
- MENDONÇA, R. DE D. et al. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. **American Journal of Hypertension**, p. 1–9, 7 dez. 2016b.
- MENSINK, R. P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 2003.
- MESHKANI, R.; ADELI, K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Clinical Biochemistry**, v. 42, n. 13–14, p. 1331–1346, set. 2009.
- MIALON, M.; SÊRODIO, P.; SCAGLIUSI, F. B. Criticism of the NOVA classification: who are the protagonists? **World Nutrition**, v. 9, n. 3, p. 176–24065, 2018.
- MIETTINEN, T. A.; GYLLING, H.; VANHANEN, H. Serum cholesterol response to dietary cholesterol and apoprotein E phenotype. **The Lancet**, v. 332, n. 8622, p. 1261, nov. 1988.
- 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, set. 2012.
- 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.
- MILL, J. G. et al. Estimation of salt intake in the Brazilian population\_results from the 2013 National Health Survey. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 22, n. suppl 2, p. E190009.SUPL.2, 2019.
- MILLER, M. et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 20, p. 2292–2333, 24 maio 2011.
- MOLINA, M. DEL 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, 2013.
- MONTEIRO, C. et al. The big issue for nutrition, disease, health, well-being. **World Nutr**, v. 3, n. 12, p. 43, 2012.
- MONTEIRO, C. A. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 05, p. 729, maio 2009.
- MONTEIRO, C. A. et al. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. **Cadernos de saude publica**, v. 26, n. 11, p. 2039–2049, 2010.
- MONTEIRO, C. A. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 01, p. 5–13, jan. 2011.

- MONTEIRO, C. A. et al. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. **Obesity Reviews**, v. 14, p. 21–28, nov. 2013.
- MONTEIRO, C. A. et al. NOVA. The star shines bright. [Food classification. Public health]. **World Nutrition**, v. 7, n. 1, p. 11, 2016.
- MOREIRA, P. V. L. et al. Comparing Different Policy Scenarios to Reduce the Consumption of Ultra-Processed Foods in UK: Impact on Cardiovascular Disease Mortality Using a Modelling Approach. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0118353, 13 fev. 2015.
- MOSCA, L. et al. Antioxidant Nutrient Supplementation Reduces the Susceptibility of Low Density Lipoprotein to Oxidation in Patients With Coronary Artery Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 30, n. 2, p. 392–399, ago. 1997.
- MOUBARAC, J.-C. et al. International differences in cost and consumption of ready-to-consume food and drink products: United Kingdom and Brazil, 2008-2009. **Global Public Health**, v. 8, n. 7, p. 845–856, 13 ago. 2013a.
- MOUBARAC, J.-C. et al. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. **Public Health Nutrition**, v. 16, n. 12, p. 2240–2248, dez. 2013b.
- MOUBARAC, J.-C. et al. Processed and ultra-processed food products: consumption trends in Canada from 1938 to 2011. **Canadian Journal of Dietetic Practice and Research**, v. 75, n. 1, p. 15–21, 2014.
- MOUBARAC, J.-C. et al. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. **Appetite**, v. 108, p. 512–520, jan. 2017.
- MUTUNGI, G. et al. Eggs distinctly modulate plasma carotenoid and lipoprotein subclasses in adult men following a carbohydrate-restricted diet. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, n. 4, p. 261–267, abr. 2010.
- NA, L. et al. A Snack Dietary Pattern Increases the Risk of Hypercholesterolemia in Northern Chinese Adults: A Prospective Cohort Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0134294, 5 ago. 2015.
- NA, W.; CHUNG, B.; SOHN, C. A Relationship between Dietary Patterns and Dyslipidemia in Urban-dwelling Middle-Aged Korean Men: Using Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). **Clinical Nutrition Research**, v. 8, n. 3, p. 219, 2019.
- NAKAMURA, T.; KUGIYAMA, K. Triglycerides and remnant particles as risk factors for coronary artery disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 8, n. 2, p. 107–110, mar. 2006.
- NARUSZEWICZ, M. et al. Chronic intake of potato chips in humans increases the production of reactive oxygen radicals by leukocytes and increases plasma C-reactive protein: a pilot study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 3, p. 773–777, 1 mar. 2009.
- NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, 2016.

NELSON, J. R. et al. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. **Vascular Pharmacology**, v. 91, p. 1–9, abr. 2017.

NESTLE, M. **Uma verdade indigesta. Como a indústria alimentícia manipula a ciência que comemos**. 1. ed. São Paulo: Elefane Editora, 2019.

NILSON, E. et al. Sodium Reduction in Processed Foods in Brazil: Analysis of Food Categories and Voluntary Targets from 2011 to 2017. **Nutrients**, v. 9, n. 7, p. 742, 12 jul. 2017.

NOHYNEK, G. J. et al. Endocrine disruption: Fact or urban legend? **Toxicology Letters**, v. 223, n. 3, p. 295–305, dez. 2013.

NORDESTGAARD, B. G. et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. **European Heart Journal**, v. 37, n. 25, p. 1944–1958, 1 jul. 2016.

OKUDA, Y. et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 232, n. 2, p. 487–491, 1997.

OLIVEIRA, N. R. F. Programas de acesso à alimentação e os equipamentos públicos de segurança alimentar e nutricional. In: **Políticas públicas de alimentação e nutrição**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. p. 209–216.

OZEMEK, C. et al. The role of diet for prevention and management of hypertension: **Current Opinion in Cardiology**, v. 33, n. 4, p. 388–393, jul. 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications**. Washington DC: PAHO, 2015.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Taxes on sugar-sweetened beverages as a public health strategy: The experience of Mexico**, 2015. Disponível em: <<https://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/18391>>. Acesso em: 3 jul. 2020

PAN, X.; HUSSAIN, M. M. Gut triglyceride production. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1821, n. 5, p. 727–735, maio 2012.

PARTRIDGE, D. et al. Food additives: Assessing the impact of exposure to permitted emulsifiers on bowel and metabolic health – introducing the FADiets study. **Nutrition Bulletin**, v. 44, n. 4, p. 329–349, dez. 2019.

PEDRESCHI, F.; MARIOTTI, M. S.; GRANBY, K. Current issues in dietary acrylamide: formation, mitigation and risk assessment: Current issues in dietary acrylamide. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, n. 1, p. 9–20, 15 jan. 2014.

PELANTOVÁ, H. et al. Metabolomic profiling of urinary changes in mice with monosodium glutamate-induced obesity. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 408, n. 2, p. 567–578, jan. 2016.

- PEREIRA, A. C. et al. Delineamento e implementacao do biobanco do ELSA-Brasil: estudo prospectivo na populacao brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 2, p. 72–78, jun. 2013.
- PEREIRA, M. A. et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. **The lancet**, v. 365, n. 9453, p. 36–42, 2005.
- 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 Medical Journal**, v. 133, n. 6, p. 510–516, dez. 2015.
- PESHADARY, V. et al. Depot-specific analysis of human adipose cells and their responses to Bisphenol S. **Endocrinology**, p. bqaa044, 14 mar. 2020.
- PETERS, S. et al. The Sodium Content of Processed Foods in South Africa during the Introduction of Mandatory Sodium Limits. **Nutrients**, v. 9, n. 4, p. 404, 20 abr. 2017.
- POPKIN, B. M. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. **Current Diabetes Reports**, v. 15, n. 9, set. 2015.
- POPKIN, B. M.; REARDON, T. Obesity and the food system transformation in Latin America: Obesity and food system transformation. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 8, p. 1028–1064, ago. 2018.
- POTI, J. M. et al. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 6, p. 1251–1262, 1 jun. 2015.
- POTI, J. M.; BRAGA, B.; QIN, B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health—Processing or Nutrient Content? **Current Obesity Reports**, 25 out. 2017.
- PU, D.-R.; LIU, L. Remnant like particles may induce atherosclerosis via accelerating endothelial progenitor cells senescence. **Medical Hypotheses**, v. 69, n. 2, p. 293–296, jan. 2007.
- R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.**
- RAUBER, F. et al. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: A longitudinal study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 1, p. 116–122, jan. 2015.
- RAUBER, F. et al. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 587, 9 maio 2018.
- REGO, R. A.; VIALTA, A.; MADI, L. F. C. The myth of ultra-processed foods. **EC Nutrition**, v. 12, n. 3, p. 148–51, 2017.

- RIBEIRO, A. et al. Associations of Dairy Intake with Arterial Stiffness in Brazilian Adults: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 701, 31 maio 2018.
- RIBEIRO, K. C.; SHINTAKU, R. DE C. O. A influência dos lipídios da dieta sobre a aterosclerose. **ConScientiae Saúde**, v. 3, p. 73–83, 2004.
- RICO-CAMPÀ, A. et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. **BMJ**, p. 11949, 29 maio 2019.
- RIDKER, P. M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. **The Lancet**, v. 384, n. 9943, p. 607–617, ago. 2014.
- RIED, K.; TOBEN, C.; FAKLER, P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 5, p. 282–299, maio 2013.
- RINALDI, A. E. M. et al. Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: a cross-sectional study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 1, dez. 2016.
- RODRIGUEZ, R.; CASTILLO, E.; SINUCO, D. Validation of an HPLC Method for Determination of Bisphenol-A Migration from Baby Feeding Bottles. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2019, p. 1–6, 28 mar. 2019.
- ROSE, G. Sick individuals and sick populations. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 3, p. 427–432, 2001.
- ROSI, A. et al. Environmental impact of omnivorous, ovo-lacto-vegetarian, and vegan diet. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6105, dez. 2017.
- ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–126, 14 jan. 1999.
- ROSSOUW, J. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. **Cardiovascular Research**, v. 53, n. 3, p. 550–557, 15 fev. 2002.
- SALAKHUTDINOV, N. F.; LAEV, S. S. Triglyceride-lowering agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 14, p. 3551–3564, jul. 2014.
- SAMAHA, F. F. Effect of very high-fat diets on body weight, lipoproteins, and glycemic status in the obese. **Current atherosclerosis reports**, v. 7, n. 6, p. 412–420, 2005.
- SÁNCHEZ-ROMERO, L. M. et al. Association between tax on sugar sweetened beverages and soft drink consumption in adults in Mexico: open cohort longitudinal analysis of Health Workers Cohort Study. **BMJ**, p. m1311, 6 maio 2020.
- SANTANA, A. B. C. Produção mundial de alimentos para populações. In: **Nutrição e saúde pública: produção e consumo de alimentos**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 1–26.
- SANTANA, N. M. T. et al. Consumption of alcohol and blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. **PLOS ONE**, v. 13, n. 1, p. e0190239, 8 jan. 2018.

- SANTOS, R. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 1–28, 2012.
- SANTOS, R. D. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 100, p. 1–40, 2013.
- SANTOS, R. D. et al. Dyslipidemia according to gender and race: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Journal of Clinical Lipidology**, v. 10, n. 6, p. 1362–1368, nov. 2016.
- SARNO, F. et al. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 3, p. 571–578, jun. 2013.
- SARWAR, N. et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. **Circulation**, v. 115, n. 4, p. 450–458, 30 jan. 2007.
- SATIJA, A.; HU, F. B. Plant-based diets and cardiovascular health. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 28, n. 7, p. 437–441, out. 2018.
- SAVICA, V.; BELLINGHERI, G.; KOPPLE, J. D. The Effect of Nutrition on Blood Pressure. **Annual Review of Nutrition**, v. 30, n. 1, p. 365–401, jul. 2010.
- SCHMIDT, M. I. et al. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 2, p. 105–112, jun. 2013.
- 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, 1 fev. 2015.
- SCHNABEL, L. et al. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. **American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 8, p. 1217–1228, ago. 2018.
- SCHNABEL, L. et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. **JAMA Internal Medicine**, v. 179, n. 4, p. 490, 1 abr. 2019.
- SCHNEIDER, U. A. et al. Impacts of population growth, economic development, and technical change on global food production and consumption. **Agricultural Systems**, v. 104, n. 2, p. 204–215, fev. 2011.
- SCHUCHARDT, J. P. et al. Associations between Omega-3 Index increase and triacylglyceride decrease in subjects with hypertriglyceridemia in response to six month of EPA and DHA supplementation. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 91, n. 4, p. 129–134, out. 2014.
- SCHULZE, F. et al. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. **Nutrition Research**, v. 29, n. 5, p. 291–297, maio 2009.

SCHUNKERT, H. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. **Nature Genetics**, v. 43, n. 4, p. 333–338, 6 mar. 2011.

SETYOWATI, D.; ANDARWULAN, N.; GIRIWONO, P. E. Processed and ultraprocessed food consumption pattern in the Jakarta Individual Food Consumption Survey 2014. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 840–847, jul. 2018.

SHELKE, K. “**Processed foods wonderful for women (Video)**”. presented at the **Institute fo Food Technologists, March**, 2013. Disponível em:

<[http://link.brightcove.com/services/player/bcpid1384193524001?bckey=AQ~~,AAABQKH Y2bE~,ITTF-QY62MEfC5bna0hdbYgCt88POfF\\_&bctid=2235666712001](http://link.brightcove.com/services/player/bcpid1384193524001?bckey=AQ~~,AAABQKH Y2bE~,ITTF-QY62MEfC5bna0hdbYgCt88POfF_&bctid=2235666712001)>. Acesso em: 31 mar. 2020

SHEN, J. et al. Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. **Annual Review of Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 425–449, 17 jul. 2015.

SHIN, H. J. et al. Instant Noodle Intake and Dietary Patterns Are Associated with Distinct Cardiometabolic Risk Factors in Korea. **The Journal of Nutrition**, v. 144, n. 8, p. 1247–1255, 1 ago. 2014.

SICHERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 18, n. 10, p. 1649–1659, out. 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, 14 jan. 2015.

SILVA, R. C. DA et al. Physical Activity and Lipid Profile in the ELSA-Brasil Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016.

SILVA, F. M. 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). **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 12, p. 2271–2279, ago. 2018.

SILVA-COSTA, A. et al. Night work is associated with glycemic levels and anthropometric alterations preceding diabetes: Baseline results from ELSA-Brasil. **Chronobiology International**, v. 33, n. 1, p. 64–72, 2 jan. 2016.

SIMMONDS, W. The role of micellar solubilization in lipid absorption. **Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, v. 50, n. 4, p. 403–421, ago. 1972.

SIMÕES, B. DOS 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, 5 mar. 2018.

SINGH, G. M. et al. Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. **Circulation**, v. 132, n. 8, p. 639–666, 25 ago. 2015.

SINGH, R. K. Food Additive P-80 Impacts Mouse Gut Microbiota Promoting Intestinal Inflammation, Obesity and Liver Dysfunction. **SOJ Microbiology & Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, p. 01–10, 1 jun. 2016.

SIRI-TARINO, P. W.; KRAUSS, R. M. Diet, lipids, and cardiovascular disease: **Current Opinion in Lipidology**, v. 27, n. 4, p. 323–328, ago. 2016.

SKRONDAL, A.; RABE-HESKETH, S. Some applications of generalized linear latent and mixed models in epidemiology: **Norsk Epidemiologi**, v. 13, n. 2, p. 265–278, 2003.

SMAIRA, F. I. et al. Ultra-processed food consumption associates with higher cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, 4 jan. 2020.

SOLBERG, S. L.; TERRAGNI, L.; GRANHEIM, S. I. Ultra-processed food purchases in Norway: a quantitative study on a representative sample of food retailers. **Public Health Nutrition**, v. 19, n. 11, p. 1990–2001, ago. 2016.

SOUZA, A. M. et al. Relationships between Motivations for Food Choices and Consumption of Food Groups: A Prospective Cross-Sectional Survey in Manufacturing Workers in Brazil. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1490, 20 maio 2020.

SROUR, B. et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). **BMJ**, p. 11451, 29 maio 2019.

STAPLETON, P. A. et al. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. **Journal of inflammation**, v. 7, n. 1, p. 54, 2010.

SWEDEN. **Find your way to eat greener, not too much and to be active!**, 2015. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/a-az854e.pdf>>

TREVENA, H. et al. An Evaluation of the Effects of the Australian Food and Health Dialogue Targets on the Sodium Content of Bread, Breakfast Cereals and Processed Meats. **Nutrients**, v. 6, n. 9, p. 3802–3817, 19 set. 2014.

TRIKALINOS, T. A. et al. AHRQ Technical Reviews. Effects of Eicosapentanoic Acid and Docosahexanoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts: Nutritional Research Series. **Agency for Healthcare Research and Quality (US)**, v. 4, p. 21, 2012.

TRUDEAU, K.; ROUSSEAU, M.-C.; PARENT, M.-É. Extent of Food Processing and Risk of Prostate Cancer: The PROtEuS Study in Montreal, Canada. **Nutrients**, v. 12, n. 3, 28 fev. 2020.

TYSON, C. C. et al. DASH Diet and Blood Pressure Among Black Americans With and Without CKD: The Jackson Heart Study. **American Journal of Hypertension**, p. hpz090, 11 jun. 2019.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES AND U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **2015-2020 Dietary Guidelines for Americans**, dez. 2015. Disponível em: <<http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>>. Acesso em: 18 fev. 2020



- VAN DAM, R. M. et al. Patterns of food consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch population. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1156–1163, 2003.
- VANDEVIJVERE, S. et al. Monitoring and benchmarking population diet quality globally: a step-wise approach: Monitoring population diet quality. **Obesity Reviews**, v. 14, p. 135–149, out. 2013.
- VANDEVIJVERE, S. et al. Global trends in ultraprocessed food and drink product sales and their association with adult body mass index trajectories. **Obesity Reviews**, v. 20, n. S2, p. 10–19, nov. 2019.
- VELMURUGAN, G. et al. Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. **Trends in Endocrinol Metab**, v. 28, n. 8, p. 612–625, 2017.
- VERGÈS, B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL: LDL and HDL in diabetes. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 23, n. 6, p. 681–685, dez. 2009.
- VIENNOIS, E. et al. Dietary Emulsifier–Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. **Cancer Research**, v. 77, n. 1, p. 27–40, 1 jan. 2017.
- WANG, H. et al. Bisphenol analogues in Chinese bottled water: Quantification and potential risk analysis. **Science of The Total Environment**, v. 713, p. 136583, abr. 2020.
- WANG, T. D. et al. Efficacy of cholesterol levels and ratios in predicting future coronary heart disease in a Chinese population. **The American Journal of Cardiology**, v. 88, n. 7, p. 737–743, 1 out. 2001.
- WANG, W.-A. et al. Loss of Calreticulin Uncovers a Critical Role for Calcium in Regulating Cellular Lipid Homeostasis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, dez. 2017.
- WANG, Z. et al. Diet quality and its association with type 2 diabetes and major cardiometabolic risk factors among adults in China. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 10, p. 987–1001, out. 2018.
- WEAVER, C. M. et al. Processed foods: contributions to nutrition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1525–1542, 1 jun. 2014.
- WEINER, M. L. Food additive carrageenan: Part II: A critical review of carrageenan *in vivo* safety studies. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 44, n. 3, p. 244–269, mar. 2014.
- WILLETT, W. **Nutritional epidemiology**. New York: Oxford University Press, 1990.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation.**, 2003. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO\\_TRS\\_916.pdf;jsessionid=D15B78D1DCFB09AE6ACCAEFB141E549D?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf;jsessionid=D15B78D1DCFB09AE6ACCAEFB141E549D?sequence=1)>. Acesso em: 18 fev. 2020
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases: 2013-2020.**, 2013. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf)>. Acesso em: 14 jul. 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. Geneva: World health organization, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline: Sugars intake for adults and children**, 2015. Disponível em: <<https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879>>. Acesso em: 3 jul. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fiscal policies for diet and prevention of noncommunicable diseases: technical meeting report, 5-6 May 2015, Geneva, Switzerland.**, 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250131/1/9789241511247-eng.pdf>>. Acesso em: 19 maio. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**, 2018a. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 24 fev. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles**, 2018b. Disponível em: <<https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>>. Acesso em: 24 fev. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis**. Geneva: World Health Organization, 2013.

WRIGHT, R. J. et al. Plasticizer Degradation by Marine Bacterial Isolates: A Proteogenomic and Metabolomic Characterization. **Environmental Science & Technology**, v. 54, n. 4, p. 2244–2256, 18 fev. 2020.

WYNESS, L. A.; BUTRISS, J. L.; STANNER, S. A. Reducing the population's sodium intake: the UK Food Standards Agency's salt reduction programme. **Public Health Nutrition**, v. 15, n. 02, p. 254–261, 2011.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 01–22, 2013.

XI, B. et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose–response meta-analysis. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 05, p. 709–717, mar. 2015.

XIE, Y. et al. Release of bisphenols from can coatings into canned beer in China market: Bisphenols in Chinese canned beer. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 95, n. 4, p. 764–770, 15 mar. 2015.

XU, Y. et al. Risk assessment, formation, and mitigation of dietary acrylamide: Current status and future prospects. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 1–12, jul. 2014.

YIN, K. et al. Vitamin D Protects Against Atherosclerosis via Regulation of Cholesterol Efflux and Macrophage Polarization in Hypercholesterolemic Swine. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 35, n. 11, p. 2432–2442, nov. 2015.

- YOKOYAMA, M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. **The Lancet**, v. 369, n. 9567, p. 1090–1098, 2007.
- ZGANIACZ, F. et al. Changes in the Sodium Content of Australian Processed Foods between 1980 and 2013 Using Analytical Data. **Nutrients**, v. 9, n. 5, p. 501, 15 maio 2017.
- ZHANG, P.; XU, X.; LI, X. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. v. 20, n. 18, p. 3091–6, 2014.
- ZHANG, Q. et al. The molecular mechanisms of sodium metabisulfite on the expression of KATP and L-Ca<sup>2+</sup> channels in rat hearts. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 72, n. 3, p. 440–446, ago. 2015.
- ZHANG, Y. et al. Exposure to acrylamide and the risk of cardiovascular diseases in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. **Environment International**, v. 117, p. 154–163, ago. 2018.
- ZHENG, C. Updates on apolipoprotein CIII: fulfilling promise as a therapeutic target for hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, v. 25, n. 1, p. 35–39, fev. 2014.
- ZIAUDDEEN, N. et al. Eating at Food Outlets and “On the Go” Is Associated with Less Healthy Food Choices in Adults: Cross-Sectional Data from the UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme (2008–2014). **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1315, 2 dez. 2017.
- ZOBEL, E. H. et al. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. **Current Obesity Reports**, v. 5, n. 4, p. 449–455, dez. 2016.
- ZOU, T.-B. et al. Effects of Astaxanthin on Reverse Cholesterol Transport and Atherosclerosis in Mice. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–6, 2017.