



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO
O CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E A INCIDÊNCIA DE
SÍNDROME METABÓLICA E DE DIABETES TIPO II EM ADULTOS – ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

Scheine Leite Canhada

Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Schmidt
Coorientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, Abril de 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO
O CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E A INCIDÊNCIA DE
SÍNDROME METABÓLICA E DE DIABETES TIPO II EM ADULTOS – ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

Scheine Leite Canhada

Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Schmidt

**Coorientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow
Duncan**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

CANHADA, SCHEINE LEITE
O CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E A
INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E DE DIABETES TIPO
II EM ADULTOS - ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO
(ELSA-BRASIL) / SCHEINE LEITE CANHADA. -- 2022.
120 f.

Orientadora: MARIA INÊS SCHMIDT.

Coorientador: BRUCE BARTHOLOW DUNCAN.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Síndrome
Metabólica. 3. Doenças Crônicas não Transmissíveis. 4.
Consumo Alimentar. I. SCHMIDT, MARIA INÊS, orient.
II. DUNCAN, BRUCE BARTHOLOW, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Renata Bertazzi Levy, Departamento de Medicina Preventiva, Escola de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Prof. Dra. Luana Giatti, Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio incansável durante todos estes anos dedicados a vida acadêmica. Seis anos após o término da graduação, e nunca ouvi minha mãe reclamar dos inúmeros finais de semana passados longe. Obrigada por me proporcionarem ensinamentos que vão além da formação acadêmica.

Ao meu namorado, Rodrigo, e aos meus amigos, por todo o amor e carinho, e por me trazerem de volta a realidade nos momentos necessários. Obrigada por sempre demonstrarem interesse genuíno pelos meus assuntos estatísticos e epidemiológicos.

À Equipe de Estatística do ELSA-Brasil, pelo companheirismo e apoio todas as horas de todos os dias. Obrigada especialmente a Luísa, Natália e Paula, pelos nossos cafés repletos de trocas, e ao Álvaro, grande professor e amigo.

Aos professores que constituíram a minha banca, me sinto extremamente sortuda de contar com o apoio de vocês. Obrigada por todas as gentis trocas que tivemos nos últimos tempos.

Aos meus orientadores, Maria Inês Schmidt e Bruce Duncan, por terem possibilitado minha inserção no ELSA-Brasil e por todos os anos de aprendizados. Obrigada por terem me estimulado a pensar de forma crítica diante do mundo da epidemiologia, assim como pela atenção, paciência (muita) e amizade.

Aos meus avós, Maura e Alaor, com quem converso todas as noites nos meus sonhos. Esse trabalho, assim como tudo em minha vida, é dedicado à vocês

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 ULTRAPROCESSADOS.....	17
2.1.1 Caracterização	17
2.1.2 Consumo de ultraprocessados no Brasil e no Mundo	19
2.1.3 Componentes desfavoráveis à saúde	21
2.1.3.1 Aditivos alimentares	22
2.1.3.2 Materiais de contato das embalagens	23
2.1.3.3 Compostos gerados em decorrência da industrialização e da temperatura	24
2.1.4 Associações com desfechos em saúde	25
2.2 SÍNDROME METABÓLICA	25
2.2.1 Caracterização	25
2.2.2 Fatores de risco.....	28
2.2.3 Evolução da Síndrome metabólica.....	28
2.2.4 Síndrome metabólica no Mundo	29
2.2.5 Síndrome metabólica no Brasil	30
2.2.6 Estudos sobre a associação entre Ultraprocessados e Síndrome metabólica	32
2.3 DIABETES TIPO 2	34
2.3.1 Classificação do diabetes em subtipos	34
2.3.2 Fatores de risco para o diabetes tipo 2	36
2.3.3 Diabetes tipo 2 do Mundo	37
2.3.4 Diabetes tipo 2 no Brasil	38

2.3.5	Mortalidade e impacto econômico	39
2.3.6	Estudos sobre a associação entre Ultraprocessados e Diabetes tipo 2	40
2.4	POLÍTICAS PÚBLICAS DE PREVENÇÃO E MANEJO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS	43
3.	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	46
4.	MÉTODOS	49
4.1	OBTENÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE	49
4.2	OBTENÇÃO DE DADOS DE ALIMENTAÇÃO	50
4.3	DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA	51
4.4	DEFINIÇÃO DE DIABETES TIPO 2	52
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	52
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	55
	REFERÊNCIAS	56
	ARTIGO 1	68
	ARTIGO 2	69
	RESUMO ARTIGO 1	Error! Bookmark not defined.
	RESUMO ARTIGO 2	Error! Bookmark not defined.
	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	ANEXOS	73

ABREVIATURAS E SIGLAS

American Diabetes Association – ADA

American Heart Association – AHA

Bisfenol A – BPA

Diabetes tipo 2 – DM2

Directed Acyclic Graph – DAG

Doença cardiovascular – DCV

Doenças crônicas não transmissíveis – DCNTs

Direito Humano à Alimentação Adequada – DHAA

Disability adjusted life years – DALYS

Estados Unidos da América – EUA

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil

European Group for the Study of Insulin Resistance – EGIR

Global Burden of Disease – GBD

Hazard ratio – HR

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos – HAPs

Homeostatic model assessment of insulin resistance – HOMA-IR

Impaired fasting glucose – IFG

Impaired glucose tolerance – IGT

Índice de massa corporal – IMC

International Agency for Research on Cancer – IARC

International Diabetes Federation – IDF

Intervalo de confiança de 95% – IC 95%

Joint Interim Statement – JIS

Maturity onset diabetes of the young – MODY

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATP III

National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES

National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI

Netherlands Epidemiology of Obesity – NEO

Nurses' Health Study – NHS

Nutrition Data System for Research – NDSR

Odds ratio – OR

Organização Mundial da Saúde – OMS

Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS

Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF

Pesquisa Nacional de Saúde – PNS

Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional – PNSAN

Questionário de frequência alimentar – QFA

Razão de prevalência – RP

Risco relativo – RR

Seguimiento Universidad de Navarra – SUN

Síndrome metabólica – SM

Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico –
VIGITEL

Ultra-processed foods – UPF

Variance inflation factor – VIF

95% *Confidence Interval* – 95% CI

RESUMO

Objetivos: O objetivo da tese é investigar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Métodos: Partiu-se da linha de base do estudo de coorte ELSA-Brasil, que arrolou 15105 funcionários de instituições públicas de ensino/pesquisa em seis capitais brasileiras, com idades de 35 a 74 anos, entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. Novas ondas de exames e entrevistas foram realizadas entre 2012 a 2014 e 2017 a 2019. Para a amostra analítica foram excluídos os participantes que foram a óbito ou que não retornaram para as ondas. Foram excluídos ainda aqueles com dados faltantes, ou com consumo energético diário <600 ou >6000 kcal. Para investigar os casos novos de síndrome metabólica e de diabetes tipo 2 foram excluídos também aqueles que apresentavam o desfecho específico na linha de base. Além disso, para análises referentes ao diabetes foram excluídos também os que fizeram cirurgia bariátrica entre as ondas. O consumo de alimentos ou bebidas ultraprocessados (em incrementos de 150 gramas/dia e em quartis de gramas/dia) baseou-se em questionário de frequência alimentar. A síndrome metabólica foi definida pela presença de pelo menos três de cinco critérios: glicemia de jejum elevada, triglicérides elevados, colesterol HDL baixo, pressão arterial elevada e obesidade abdominal. O diabetes foi definido pelo relato de diagnóstico prévio (auto-relato ou uso de medicamentos para diabetes) ou por exames laboratoriais alterados durante as visitas. Casos incidentes foram definidos como casos novos detectados nas ondas ou, para a incidência de diabetes, também os detectados em duas entrevistas anuais de seguimento após a última visita ao centro de pesquisa. Modelos de regressão de Poisson robusta foram empregados para estimar os riscos relativos (RR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Resultados: Para o desfecho síndrome metabólica, dos 8065 participantes analisados, 59% eram mulheres, 59% tinham ensino superior completo, a média de idade era de 49 anos e a mediana do consumo de ultraprocessados de 366g/d. Após oito anos de seguimento, detectaram-se 2508 (31%) casos incidentes de síndrome metabólica. Em regressão de Poisson robusta, ajustada para idade, sexo, centro, raça/cor, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, álcool, ingestão energética e índice de massa corporal, um incremento de 150g/d no consumo de ultraprocessados associou-se com um aumento de 4% no risco de desenvolvimento de síndrome metabólica (RR=1,04; IC95% 1,02-1,06). Aqueles no quarto quartil de consumo (>552 g/d), comparados aos do primeiro quartil (< 234 g/d), mostraram um risco 19% maior

(RR=1,19; IC95% 1,07-1,32). Para o desfecho diabetes, dos 10202 participantes analisados, 57% eram mulheres, 55% eram brancos, a idade média era de 51 anos e a média do consumo de ultraprocessados de 440 g/d. Detectaram-se 1799 (18%) casos incidentes de diabetes. Em regressão de Poisson robusta, com ajuste para idade, sexo, centro, raça/cor, renda, escolaridade, história familiar, ingestão energética, tabagismo, atividade física, álcool, hipertensão, carne vermelha, gorduras saturadas, açúcar, fibras, índice de massa corporal e cintura, um incremento de 150 g/d no consumo de ultraprocessados indicou 5% maior risco de diabetes (RR=1,05; IC95% 1,02-1,08). Participantes do quarto quartil (≥ 566 g/d) de consumo de ultraprocessados, comparados aos do primeiro quartil (< 236 g/d), mostraram um risco 22% maior (RR=1,22; IC95% 1,06-1,40). A adição de ganho de peso no modelo, um potencial mediador da associação, não alterou os resultados.

Conclusão: O consumo de ultraprocessados está associado a maior incidência de síndrome metabólica e de diabetes tipo 2, com implicações para prevenção e manejo destas condições.

Palavras-chave: Ultraprocessados; Síndrome Metabólica; Diabetes Tipo 2.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this thesis is to investigate the association between consumption of ultra-processed foods (UPFs) and the incidence of metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (*'Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto'*, ELSA-Brasil).

Methods: From 2008 to 2010, 15105 adults, aged 35 to 74 years, employees of public education/research institutions in six Brazilian capital cities were enrolled in ELSA-Brasil. New interviews and examinations were carried out between 2012 and 2014 and between 2017 and 2019. Participants who died or were lost to follow-up, those with the condition at baseline or with missing data not permitting its determination, or with daily energy consumption <600 or >6000 kcal were excluded. For the outcome of type 2 diabetes, those who underwent bariatric surgery between visits were also excluded. Consumption of ultra-processed foods or drinks (in increments of 150 grams/day and in quartiles of grams/day) was based on a food frequency questionnaire. The metabolic syndrome was defined by the presence of at least three of five criteria: high fasting glucose, high triglycerides, low HDL cholesterol, high blood pressure, and abdominal obesity. Diabetes was defined by its ascertainment in one of the visits by self-report, use of medication or laboratory tests, or in the annual follow-up interview (on two occasions after the last clinic visit).

Results: For the metabolic syndrome analyses, of the 8065 participants investigated, 59% were women, 59% had completed higher education, mean age was 49 years and median UPF consumption 366g/d. After eight years of follow-up, there were 2508 (31%) incident cases of metabolic syndrome. In robust Poisson regression adjusted for age, sex, center, race/color, income, education, smoking, physical activity, alcohol, energy intake and body mass index (BMI), an increase of 150g/d in UPF consumption was associated with a 4% increase risk of developing metabolic syndrome (RR=1.04; 95%CI 1.02-1.06). Those in the fourth quartile of consumption (>552 g/d), when compared to the first quartile (< 234 g/d), had a 19% increased risk (RR=1.19; 95%CI 1.07-1.32). For the type 2 diabetes analyses of the 10202 participants investigated, 57% were women, 55% were white, mean age was 51 years and mean UPF consumption 440 g/d. There were 1799 (18%) incident cases of type 2 diabetes. In robust Poisson regression with adjustment for age, sex, center, race/color, income, education, family history, energy intake, smoking, physical activity, alcohol, hypertension, red meat, saturated fats, sugar, fiber, BMI and waist circumference, UPF consumption predicted higher risk of incident diabetes (RR 1.05; 95%CI 1.02-1.08), for an increment of 150 g/d. When expressed in

quartiles, UPF consumption in the fourth quartile (≥ 566 g/d), compared to the first quartile (< 236 g/d), was associated with a 22% greater risk (RR 1.22; 95% CI 1.06-1.40). The addition of weight gain as a potential mediator did not alter the associations.

Conclusion: The consumption of ultra-processed foods predicts a greater incidence of metabolic syndrome and type 2 diabetes, with implications for strategies for the prevention and management of these conditions.

Keywords: Ultra-processed; Metabolic syndrome; Type 2 diabetes.

APRESENTAÇÃO

Esta é a tese de doutorado intitulada "*O consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica e de diabetes tipo 2 em adultos – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)*", a ser submetida ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em abril de 2022 para aprovação.

A tese é distribuída em quatro partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Métodos
3. Artigos
4. Conclusões e Considerações Finais

Artigo 1: "Consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)"

Artigo 2: "Consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2 no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)"

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

1. INTRODUÇÃO

Avanços tecnológicos da indústria de alimentos propiciaram maior palatabilidade e vida útil aos alimentos e bebidas, métodos mais eficientes para a produção, redução de custos e melhorias na segurança alimentar. Desde a revolução industrial, mais de 4000 ingredientes foram criados e introduzidos no processamento alimentar, alguns de forma intencional e outros não. Os novos ingredientes foram desenvolvidos com o intuito de melhorar a produção dos alimentos e não a nutrição (Simmons et al. 2014).

A importância dos tipos de processamento industrial utilizados na produção dos alimentos e o seu potencial efeito na saúde humana têm sido subestimados, especialmente o efeito dos ingredientes e das técnicas desenvolvidos pela ciência de alimentos. De certa forma, é possível compreender a razão. Quando as primeiras recomendações nutricionais foram criadas, na época da Segunda Guerra Mundial, os alimentos eram combinados, cozinhados e consumidos como refeições. Já na segunda metade do século, surgiu a oferta de produtos embalados, prontos para o consumo e *fast foods*, que rapidamente se difundiu nos países de alta renda (Monteiro et al. 2016; Murphy et al. 2016). A partir de 1980, os países de baixa e média renda também passaram a ter seu abastecimento de alimentos dominado por produtos industriais, o que, por consequência, acabou por reduzir a oferta e o consumo de alimentos frescos, *in natura* e preparados no momento do consumo (Monteiro et al. 2016). Em tal sistema alimentar, os alimentos e produtos alimentícios tornaram-se *commodities* produzidas e comercializadas em um mercado que se expandiu de uma base local para uma escala global (World Health Organization 2003).

Alimentos ultraprocessados – formulações de ingredientes que resultam de processos físicos, químicos e biológicos, de produção industrial, e sem equivalência nos processos domésticos (Monteiro et al. 2019) – são consumidos de forma elevada em países como Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, com uma contribuição energética que ultrapassa os 50% das calorias totais da alimentação. Em países de média renda, como o Brasil, esse percentual é menor, alcançando entre um quinto e um terço do que é consumido (Martins et al. 2013a; Moubarac et al. 2013, 2014; Martínez Steele et al. 2016).

Nas últimas décadas, essas mudanças nos padrões de alimentação e no estilo de vida, que ocorreram como consequência da industrialização, urbanização, desenvolvimento econômico e globalização, tem se acelerado, especialmente em países de baixa e média renda (Popkin 2002; World Health Organization 2003). No mesmo período, as taxas de obesidade e diabetes aumentaram rapidamente. É reconhecido que a epidemia de doenças crônicas não

transmissíveis (DCNT) – incluindo obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, e alguns tipos de câncer – tem como causas importantes o consumo exacerbado de alimentos processados e o sedentarismo (World Health Organization 2003; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018).

As DCNT, que podem ser prevenidas, foram responsáveis por 73% das mortes no mundo em 2017. Desde a década de 90, observa-se um aumento constante no número total de óbitos decorrentes das doenças crônicas, guiado principalmente pelo envelhecimento e crescimento populacionais (Roth et al. 2018). Fatores de risco comportamentais, como a inatividade física, o tabagismo e o elevado consumo de álcool, e cardiometabólicos, como a pressão arterial e o colesterol sanguíneo elevados, estão associados ao seu desenvolvimento. Fatores nutricionais também são importantes determinantes modificáveis de tais doenças, com fortes efeitos, tanto positivos quanto negativos, na saúde ao longo da vida (World Health Organization 2003).

Globalmente, a estimativa do número de adultos com diabetes mais do que triplicou de 2000 a 2021, alcançando 537 milhões de pessoas. As projeções para 2045 são de 783 milhões de casos, o que representa cerca de 12% da população mundial (International Diabetes Federation 2021). Não estão disponíveis dados globais sobre a síndrome metabólica (SM) como temos para o diabetes tipo 2 (DM2), mas existem estimativas de que a condição seja três vezes mais comum do que o diabetes, e que sua prevalência mundial seja de um quarto da população (Saklayen 2018). Nos Estados Unidos, por exemplo, em 2016, a prevalência foi estimada em 35% (Hirode and Wong 2020). A SM tem como principais consequências justamente o DM2 e as doenças cardiovasculares (James et al. 2018).

Estudos observacionais nos últimos anos mostram uma associação positiva entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de DCNTs e seus fatores, mais especificamente, com ganho de peso, diabetes e câncer. No contexto brasileiro, não existem estudos longitudinais sobre o assunto, e no contexto internacional, são escassos os estudos realizados em países de baixa e média renda. Para contribuir para essa temática, neste trabalho enfocamos na relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e dois desfechos metabólicos, síndrome metabólica e diabetes tipo 2.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ULTRAPROCESSADOS

2.1.1 Caracterização

Baseando-se na ideia de que a maioria dos alimentos que comemos hoje em dia são processados em algum nível, e que apenas dividi-los em processados e não processados seria simplista, foi criada a classificação NOVA. Desenvolvida por Monteiro e colaboradores em 2010, e atualizada em 2016 (Monteiro et al. 2010, 2016), a classificação categoriza os alimentos e produtos alimentícios em quatro grupos, de acordo com o propósito e a extensão de seu processamento industrial. NOVA não é um acrônimo, é apenas o nome dado à classificação, que fundamenta as recomendações do mais recente Guia Alimentar para a População Brasileira (Brasil 2014).

Na classificação NOVA, considera-se todo o processamento industrial de alimentos, desde aquele que ocorre após a separação do alimento da natureza e até antes de sua utilização em preparações culinárias ou consumo, incluindo processos físicos, biológicos e químicos. Não são considerados os procedimentos empregados em preparações culinárias de alimentos, como, o descarte de partes não comestíveis, fracionamento, cozimento, tempero e combinação com outros alimentos (Monteiro et al. 2016).

O **Quadro 1** foi adaptado de Monteiro et al. (2016), e descreve os processos industriais e seu propósito, além de exemplos de alimentos de cada um dos quatro grupos alimentares da NOVA:

Quadro 1. Classificação NOVA dos alimentos conforme o grau e o propósito de seu processamento industrial, adaptado de Monteiro *et al.*, 2016.

Grupo 1 – Alimentos in natura ou minimamente processados

Incluem partes comestíveis das plantas (sementes, frutos, folhas, caules e raízes) ou de animais (músculos, vísceras, ovos e leite), cogumelos, algas e água.

Processos: remoção de partes não comestíveis ou indesejadas dos alimentos, desidratação, secagem, trituração, moagem, fracionamento, torra, cocção em água, refrigeração, congelamento, acondicionamento em embalagens, empacotamento a vácuo, pasteurização, fermentação não alcoólica e processos que não envolvam a adição de ingredientes culinários (grupo 2) ao alimento fresco.

Propósito do processamento: realizar preparações culinárias e aumentar a durabilidade dos alimentos.

Exemplos de alimentos: arroz branco, integral ou parboilizado, a granel ou embalado; milho em grão ou na espiga, grãos de trigo e de outros cereais; feijões, lentilhas, grão de bico e outras leguminosas; legumes, verduras, frutas, batata, mandioca e outras raízes e tubérculos *in natura* ou embalados, fracionados, refrigerados ou congelados; cogumelos frescos ou secos; frutas secas, sucos de frutas e sucos de frutas pasteurizados e sem adição de açúcar ou outras substâncias; castanhas, nozes, amendoim e outras oleaginosas sem sal ou açúcar; cravo, canela, e outras especiarias e ervas frescas ou secas; farinhas de mandioca, de milho ou de trigo e macarrão ou massas frescas ou secas feitas com essas farinhas e água; carnes de boi, de porco, de aves e de peixes frescos, resfriados ou congelados; frutos do mar, resfriados ou congelados; leite pasteurizado ou em pó; iogurtes sem adição de açúcar ou outras substâncias; ovos; chá, café e água potável.

Grupo 2 – Ingredientes culinários processados

São substâncias extraídas de alimentos do grupo 1 ou da natureza, e consumidas como parte de preparações culinárias.

Processos: prensagem, moagem, pulverização, secagem e refino.

Propósito do processamento: criação de produtos para temperar e cozinhar alimentos do grupo 1, realizando preparações culinárias.

Exemplos: sal de cozinha; açúcar, melado e rapadura extraídos da cana de açúcar ou da beterraba; mel extraído de favos de colmeias; óleos e gorduras extraídos de alimentos de origem vegetal ou animal (como, por exemplo, óleo de soja, azeite de oliva, manteiga e banha); amido extraído do milho ou de outra planta.

Grupo 3 – Alimentos processados

São os produtos fabricados com um alimento do grupo 1 adicionado de ingredientes do grupo 2; em geral, tem dois ou três ingredientes.

Processos: métodos de preservação e cocção e, para queijos e pães, a fermentação não alcoólica.

Propósito do processamento: aumentar a vida útil dos alimentos ou alterar seu sabor.

Exemplos: hortaliças, cereais ou leguminosas em conserva; frutas em calda; oleaginosas adicionadas de sal ou açúcar; carnes salgadas; peixes conservados em óleo ou água e sal; queijos e pães.

Grupo 4 – Alimentos ultraprocessados

São formulações industriais criadas a partir de substâncias extraídas de alimentos ou derivadas de constituintes de alimentos e de aditivos que imitam o sabor, a cor, o aroma, a textura e demais características sensoriais dos alimentos, ou ocultam características indesejáveis no produto. Em geral, são feitos com cinco ou mais ingredientes.

Algumas substâncias encontradas em alimentos ultraprocessados são caseína, lactose, soro de leite e glúten, e derivadas do processamento adicional de constituintes de alimentos do grupo 1, como óleos

hidrogenados ou interesterificados, hidrolisados proteicos, isolado proteico de soja, maltodextrina, açúcar invertido e xarope de milho com alto conteúdo de frutose.

Classes de aditivos encontrados em ultraprocessados incluem 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.

Processos: podem não possuir equivalentes nos processos domésticos, como, por exemplo, extrusão, moldagem e pré-processamento por fritura.

Propósito do processamento: criação de produtos industriais prontos para o consumo.

Exemplos: refrigerantes e pós para refrescos; salgadinhos de pacote e *snacks*; sorvetes, chocolates, balas e guloseimas em geral; pães de forma, de *hot-dog* ou de hambúrguer; pães doces, biscoitos, bolos e misturas para bolos; cereais matinais e barras de cereal; bebidas energéticas, achocolatados e bebidas com sabor de frutas; caldos liofilizados com sabor de carne, de frango ou de legumes; maioneses e outros molhos prontos; fórmulas infantis e de seguimento e outros produtos para bebês; produtos liofilizados para emagrecer e substitutos de refeições; produtos congelados prontos para aquecer como tortas, pratos de massa e pizzas pré-preparadas; extratos de carne de frango ou de peixe empanados do tipo *nuggets*, salsicha, hambúrguer e outros produtos de carne reconstituída, e sopas, macarrão e sobremesas instantâneos. Também são classificados no grupo 4 produtos compostos apenas por alimentos do grupo 1 ou do grupo 3 quando contiverem aditivos com função de modificar cor, odor, sabor ou textura, por exemplo, iogurte natural com edulcorante artificial e pães com emulsificantes.

2.1.2 Consumo de ultraprocessados no Brasil e no Mundo

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) indica que, entre 2000 e 2013, as vendas de alimentos e de bebidas ultraprocessados aumentaram 43,7% globalmente, com variação entre as regiões geográficas. Em 2000, o maior volume de vendas ocorria na América do Norte (31,4% do volume de vendas mundiais), seguido por Ásia e Pacífico (19,5%), Europa Ocidental (19,3%) e América Latina (16,3%). Até 2013, houve tendência de crescimento acentuado em todas as regiões, com exceção da América do Norte. A Ásia e o Pacífico Asiático, por exemplo, aumentaram suas vendas em 114,9%, assumindo a liderança das vendas mundiais. Durante o mesmo período, as vendas na América Latina aumentaram em quase 50% (Moubarac et al. 2015).

De acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada no Brasil, a contribuição dos alimentos ultraprocessados para a alimentação domiciliar têm apresentado aumento nas últimas três décadas, desde 1980, acompanhado por uma concomitante redução na

contribuição dos alimentos não processados ou minimamente processados e de ingredientes culinários processados (Martins et al. 2013b). Conforme resultados das últimas POFs para alimentos adquiridos para consumo no domicílio, a participação relativa dos ultraprocessados no total de calorias evoluiu de 12,6% em 2002/2003, para 16,0% em 2008/2009 e para 18,4% em 2017/2018. No mesmo período, houve declínio na participação dos alimentos *in natura*, ou minimamente processados de 53,3% em 2002/2003, para 50,4% em 2008/2009, e para 49,5% em 2017/2018. Esses dados refletem a disponibilidade domiciliar e não o consumo individual, e não contabilizam as aquisições de alimentos ocorridas fora do domicílio, que foi estimada em 32,8% das despesas com alimentação (IBGE 2020c).

Na última pesquisa da POF (2017/2018), a participação dos ultraprocessados na alimentação brasileira, apresentou características similares aos anos anteriores, sendo mais elevada nas áreas urbanas do que nas rurais, nas regiões Sul e Sudeste, e nos mais altos quintis de renda. Os itens alimentares com maior contribuição para o total calórico foram frios e embutidos (2,5% das calorias totais adquiridas), biscoitos doces (2,1%), biscoitos salgados (1,8%), margarina (1,8%), bolos e tortas doces (1,5%) e pães industrializados (1,3%) (IBGE 2020c).

Apesar de a contribuição calórica dos ultraprocessados ainda ser mais elevada nos domicílios de mais alta renda (24,7% no quinto quintil vs 12,5% no primeiro), houve crescimento em todos os estratos socioeconômicos, e o crescimento relativo de 2002/2003 para 2017/2018 foi maior nos de mais baixa renda (crescimento de 19,4% para 24,7% no quinto quintil versus crescimento de 7,7% para 12,5% no primeiro quintil) (IBGE 2020c).

Em 2017/2018 também foi realizada, em subamostra da POF, a análise de consumo alimentar individual, com aplicação de recordatórios alimentares de 24 horas. Essa abordagem, ao contrário da pesquisa feita com aquisições domiciliares de alimentos descrita anteriormente, reflete a ingestão de alimentos e bebidas pelas pessoas e ainda considera o consumo fora do domicílio. A participação relativa de ultraprocessados no total de calorias determinadas pelo consumo alimentar pessoal foi de 19,7%, sendo superior nas mulheres (19,1% para homens e 20,3% para as mulheres) e nos mais jovens (26,7% para adolescentes, 19,5% para adultos e 15,1% para idosos). Para os alimentos *in natura* ou minimamente processados a participação foi de 53,4%, superior nos homens (54,1% para homens e 52,8% para mulheres) e nos mais velhos (49,2% para adolescentes, 53,4% para adultos e 56,9% para idosos) (IBGE 2020a).

Na pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) são aplicados recordatórios alimentares. Conforme os dados de 2019, a frequência do consumo de cinco ou mais grupos de ultraprocessados no dia anterior

à entrevista foi de 18,2% (IC95% 17,4% – 19,0%), sendo mais elevada entre homens (21,8%) do que entre mulheres (15,1%). Em ambos os sexos, a tendência foi de declínio da frequência com a idade (29,3% na faixa etária mais jovem, de 18 a 24 anos de idade, e 8% na faixa mais velha, de 65 anos ou mais) (Ministério da Saúde 2020).

A tendência de aumento no consumo ou na contribuição energética dos ultraprocessados também é documentada em outros países, alcançando mais da metade do que é consumido em países de alta renda e entre um quinto e um terço do que é consumido em países de média renda. Na Suécia, foi registrado aumento no consumo de 142% na comparação entre os anos de 1960 e 2010 (Juul and Hemmingsson 2015). No Canadá, a contribuição dos ultraprocessados em relação ao total de disponibilidade energética domiciliar, aumentou de 24,4% em 1938 para 54,9% em 2001 (Moubarac et al. 2014) e, na Espanha, quase triplicou, aumentando de 11,0% para 31,7% entre 1990 e 2010 (Latasa et al. 2017). Na Noruega, os ultraprocessados contribuíram com 48,8% do total de calorias das despesas com alimentos e com 58,2% do total de calorias dos alimentos adquiridos em 2013 (Solberg et al. 2015). No México, foi registrado aumento na contribuição calórica dos ultraprocessados em relação às aquisições domiciliares, de 10,5% para 23,1% entre os anos de 1984 e 2016 (Marrón-Ponce et al. 2019). No Reino Unido, os produtos prontos para o consumo – o que inclui processados e ultraprocessados –, têm participação energética diária de 63,4% do total de calorias domiciliares (Moubarac et al. 2013). Nos Estados Unidos, de acordo com o estudo transversal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2009/2010, os ultraprocessados contribuíram com 57,9% do total de calorias consumidas (Martínez Steele et al. 2016).

2.1.3 Componentes desfavoráveis à saúde

Os ultraprocessados são produtos ricos em energia, gordura (saturada e trans), açúcar e sódio, e com baixas quantidades de fibras, proteínas, vitaminas e minerais, quando comparados a alimentos não processados (Louzada et al. 2015a). Estudos experimentais indicam que esses produtos induzem a elevadas respostas glicêmicas e têm baixo potencial de saciar (Fardet 2016). Além de sua pobre qualidade nutricional, existem outras características dos alimentos ultraprocessados, mais relacionadas ao processamento industrial, que podem estar associadas a desfechos desfavoráveis em saúde (Bhattacharyya et al. 2012; Suez et al. 2014; Chassaing et al. 2015a; Azad et al. 2017).

O aperfeiçoamento da tecnologia da indústria de alimentos permitiu melhorias na segurança alimentar, com redução de custos e aumento da palatabilidade dos produtos, da

eficiência de processos e da vida de prateleira. Mais de 4000 ingredientes foram criados, alguns de forma intencional (como os conservantes) e outros de forma não intencional (como o bisfenol A), e nem todos foram testados de maneira completa em relação a seus efeitos fisiológicos crônicos e cumulativos (Simmons et al. 2014).

Alguns ingredientes potencialmente desfavoráveis encontrados nos ultraprocessados e que podem trazer malefícios a saúde humana são (i) os aditivos cosméticos (como emulsificantes, adoçantes, espessantes, corantes, entre outros), (ii) materiais de contato das embalagens, e (iii) compostos criados em decorrência dos processos industriais ou de alta temperatura aos quais os ultraprocessados são submetidos. Eles são discutidos a seguir.

2.1.3.1 Aditivos alimentares

Os estudos sobre os aditivos alimentares e seus potenciais efeitos nocivos à saúde dividem-se entre aqueles realizados em animais e em humanos (Bhattacharyya et al. 2012; Suez et al. 2014; Chassaing et al. 2015a; Azad et al. 2017; Bolte et al. 2021).

Entre os aditivos mais consumidos no mundo estão os adoçantes artificiais ou naturais, utilizados como substitutos do açúcar. Os adoçantes aspartame, esteviosídeo e sucralose, entre outros, foram associados a modestos aumentos de índice de massa corporal (IMC) e de cintura, e ao aumento do risco de obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2, em metanálise de estudos prospectivos (Azad et al. 2017). O consumo de adoçantes artificiais não calóricos também provocou intolerância à glicose tanto em camundongos quanto em humanos, com efeito mediado pela alteração da composição e da função da microbiota intestinal (Suez et al. 2014).

A carragenina, substância usada como emulsificante, espessante e estabilizante em ultraprocessados, prejudicou a tolerância à glicose e aumentou a resistência à insulina em apenas 18 dias de consumo, em estudo feito com camundongos. Esses efeitos resultam de uma inflamação induzida pelo aditivo e levantam a hipótese de que seu uso pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes (Bhattacharyya et al. 2012).

Em outro estudo realizado com camundongos, os emulsificantes carboximetilcelulose sódico e polisorbato-80 foram administrados em níveis baixos, por doze semanas. Houve alteração na composição de espécies da microbiota intestinal, com diminuição da diversidade microbiana e redução da espessura da camada mucosa, o que permitiu que as bactérias entrassem em contato com as células epiteliais. Em decorrência disso, houve inflamação, e

indução de ganho de peso, desregulação no metabolismo da glicose e síndrome metabólica (Chassaing et al. 2015a).

Ainda em relação a microbiota intestinal, foram encontradas associações positivas entre *fast foods*, carnes processadas, bebidas açucaradas e açúcar com maiores abundâncias de *Clostridium bolteae*, *Ruminococcus obeum*, *Ruminococcus gnavus* and *Blautia hydrogenotrophica*, bactérias do filo Firmicutes que estão implicadas na obesidade e em doenças inflamatórias imunomediadas. Essas bactérias podem levar a erosão da barreira intestinal, com aumento de permeabilidade intestinal e inflamação. O oposto foi encontrado para alimentação baseada em plantas e peixes, que foi associada a espécies de bactérias que conferem proteção à mucosa intestinal e com efeitos anti-inflamatórios (Bolte et al. 2021).

2.1.3.2 Materiais de contato das embalagens

Os ultraprocessados têm maiores vidas de prateleira do que outros alimentos, devido ao uso dos aditivos, o que pode favorecer a liberação e a migração de materiais de contato das embalagens para o produto. Em estudo derivado do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), com desenho transversal, foi encontrada associação positiva entre biomarcadores urinários de bisfenol (A, F e S) e ftalatos conforme havia aumento no consumo de ultraprocessados (Steele et al. 2020).

Nos últimos anos muitas publicações têm associado o bisfenol A (BPA, do inglês *bisphenol A*) e os ftalatos com obesidade e diabetes (Alonso-Magdalena et al. 2011; Sun et al. 2014; Rancière et al. 2015; Hwang et al. 2018; Steele et al. 2020). O BPA e os ftalatos são disruptores endócrinos, ou seja, podem interferir na síntese, secreção, transporte, metabolismo, capacidade de ligação ou eliminação de hormônios. Entre as vias metabólicas em que agem e onde, portanto, podem causar interferência, estão as vias de sinalização celular relacionadas à homeostase da glicose e do peso (Stojanoska et al. 2017). Modelos animais demonstraram que o BPA se liga ao receptor de estrogênio, e induz disfunção das células beta pancreáticas e resistência à insulina (Alonso-Magdalena et al. 2011).

Em metanálise recente, contendo majoritariamente estudos transversais, o BPA foi associado ao diabetes tipo 2 (Hwang et al. 2018). Em estudo de caso controle aninhado com casos incidentes do *Nurses Health Study* (NHS), o BPA e oito metabólitos dos ftalatos foram associados ao desenvolvimento do diabetes em mulheres de 32–52 anos de idade, mas não em mulheres mais velhas, de 53–79 anos (Sun et al. 2014).

Em metanálise de estudos observacionais, participantes com as mais altas concentrações de BPA urinário apresentaram maiores chances de desenvolver diabetes, obesidade geral e abdominal, e hipertensão, quando comparados aos que tinham as mais baixas concentrações (Rancièrè et al. 2015).

2.1.3.3 Compostos gerados em decorrência da industrialização e da temperatura

Os ultraprocessados liberam contaminantes neoformados, que são subprodutos do uso de altas temperaturas e de outros processos industriais. Muitos desses contaminantes podem ser encontrados também em outros alimentos e até mesmo em poluentes, e estão presentes no ar, na água e no solo (Willett and Mozaffarian 2007; Seok et al. 2015; Feroe et al. 2016; Stallings-Smith et al. 2018; Khosravipour and Khosravipour 2020).

A acroleína é um exemplo desses contaminantes, sendo gerada pelo aquecimento de óleos vegetais e gorduras animais. Ela já foi associada de forma dose dependente à resistência insulínica, em estudo transversal (Feroe et al. 2016).

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) foram associados a maiores chances de diabetes em metanálise de estudos observacionais (Khosravipour and Khosravipour 2020). Em estudo transversal com dados do NHANES (2005-2014), nos Estados Unidos, o mais alto quintil de exposição aos HAPs associou-se a chances 73% (IC95% 1,17–2,55) maiores de diabetes, quando comparado ao quintil mais baixo. Análises estratificadas por IMC revelaram que a associação positiva ocorreu entre participantes com peso normal e com obesidade, mas não entre os que tinham sobrepeso (Stallings-Smith et al. 2018).

Os furanos são compostos formados nos alimentos durante processos que envolvam calor, tanto em processos domésticos quanto industriais e estão presentes em vários alimentos ultraprocessados. Sua toxicidade já foi previamente documentada em estudos com animais e foi classificado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como um ‘possível carcinógeno para humanos Grupo 2b’ (Seok et al. 2015).

As gorduras trans também são produtos da industrialização, criadas a partir de óleos vegetais parcialmente hidrogenados, após alterações em sua configuração cis natural. São encontradas em *fast foods*, *snacks*, margarinas e bolachas, entre outros. Evidências de estudos observacionais prospectivos demonstram associações entre a ingestão de ácidos graxos trans e maiores riscos de obesidade, diabetes e doença coronariana (Willett and Mozaffarian 2007).

Com exceção de alguns casos particulares, não existem estudos de longo prazo em humanos sobre a exposição a esses aditivos e componentes e desfechos desfavoráveis à saúde.

Precisamos de mais pesquisas que combinem estudos epidemiológicos e experimentais para uma melhor compreensão dos impactos do processamento de alimentos na saúde.

2.1.4 Associações com desfechos em saúde

O consumo de ultraprocessados tem sido investigado em relação a diversos desfechos em saúde, em diferentes países, tanto em estudos observacionais quanto em experimentais.

O primeiro ensaio clínico randomizado sobre o consumo de ultraprocessados foi conduzido em 2019, nos Estados Unidos, com 20 participantes jovens. Eles foram randomizados para receber uma alimentação ultraprocessada ou não processada por duas semanas, imediatamente seguido pela alimentação oposta por mais duas semanas. As refeições eram iguais em relação a calorias, macronutrientes, açúcar, sódio e fibras, e os participantes eram instruídos a comerem o quanto desejassem. A ingestão energética foi maior durante a fase de consumo da alimentação ultraprocessada (508 ± 106 kcal/dia; $p=0,0001$), assim como o consumo de carboidratos (280 ± 54 kcal/dia; $p<0,0001$) e de gorduras (230 ± 53 kcal/dia; $p=0,0004$). Os participantes ganharam $0,9 \pm 0,3$ kg ($p=0,009$) durante a fase de alimentação ultraprocessada e perderam $0,9 \pm 0,3$ kg ($p=0,007$) na não processada (Hall et al. 2021).

Em estudos prospectivos de coorte, o consumo de ultraprocessados foi associado a ganho de peso e obesidade (De Deus Mendonça et al. 2016; Canhada et al. 2020; Rauber et al. 2021), hipertensão (De Deus Mendonça et al. 2017), diabetes (Srour et al. 2020; Levy et al. 2021), depressão (Adjibade et al. 2019), doenças cardiovasculares (Srour et al. 2019), câncer (Fiolet et al. 2018), e mortalidade por todas as causas (Rico-Campà et al. 2019; Schnabel et al. 2019), entre outros. Esses dados vêm apoiando o destaque dado ao consumo de ultraprocessados nas diretrizes nutricionais do Brasil e Uruguai (Monteiro et al. 2015; Ministerio de Salud Pública 2016).

2.2 SÍNDROME METABÓLICA

2.2.1 Caracterização

A síndrome metabólica trata da ocorrência simultânea de vários fatores de risco de origem metabólica, que incluem resistência à insulina, obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão. Esses fatores têm a tendência de se agruparem, sugerindo que não ocorrem de forma independente e que compartilham processos biológicos, mecanismos e causas

subjacentes. O agrupamento dessas características em uma só condição identifica um subgrupo de pessoas que possuem, portanto, fisiopatologias em comum, e que estão em alto risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Grundy et al. 2005; Huang 2009).

Uma síndrome é o agrupamento de fatores que ocorrem em conjunto de forma mais frequente do que sozinhos, ou por acaso (Alberti et al. 2009). Cada uma das características que compõem a síndrome metabólica pode aumentar o risco de DM2 e DCV, mas a sua combinação é ainda mais poderosa (Alberti and Zimmet 1998). Por exemplo, pessoas com obesidade, de forma isolada, e que não se encaixam nas definições de síndrome metabólica, possuem risco aumentado para DM2, quando comparadas a pessoas sem obesidade, mas esse risco é menor do que o de pessoas que tem síndrome metabólica (Huang 2009).

Atualmente existem muitas definições para a síndrome metabólica, com variação entre o conjunto de critérios. A primeira definição foi criada em 1998 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e considerou a resistência à insulina como uma característica central e obrigatória na fisiopatologia da condição (Alberti and Zimmet 1998). O critério inclui a presença de glicose de jejum alterada (*impaired fasting glucose*, acima de 100 mg/dl), tolerância à glicose diminuída (acima de 140 mg/dl após a ingestão de 75 gramas de carga oral de glicose), valor elevado no HOMA-IR (do inglês *homeostatic model assessment of insulin resistance*, que é proporcional ao produto de insulina e glicemia em jejum), ou ainda, através de estudos mais intensivos como o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Além da resistência à insulina (ou do diagnóstico de diabetes), que é obrigatória, é necessário preencher mais dois critérios entre obesidade, dislipidemia, hipertensão e microalbuminúria (Alberti and Zimmet 1998).

No ano seguinte, em 1999, o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR, do inglês *European Group for the Study of Insulin Resistance*) sugeriu uma modificação na definição da OMS, mas com a manutenção da resistência à insulina como critério central e indispensável. Com o intuito de simplificar a definição, a medida utilizada para a resistência à insulina passou a ser a insulina em jejum (acima do percentil 75), o que impede que diabéticos sejam classificados com o EGIR. Além da resistência à insulina, são necessários mais dois critérios entre hiperglicemia, obesidade, dislipidemia e hipertensão, com a exclusão da microalbuminúria. Enquanto a OMS utilizava a razão cintura quadril ou o IMC para atendimento do critério de obesidade, o EGIR passou a utilizar a circunferência da cintura, que tem melhor correlação com o acúmulo de gordura visceral intra abdominal (Balkau and Charles 1999).

Em 2005, o *American Heart Association* (AHA) e o *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) atualizaram as definições de síndrome metabólica criadas quatro anos antes pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III). A NCEP ATP III não pressupõe nenhuma causa como subjacente para a síndrome metabólica (como a resistência à insulina nas definições anteriores) e, por isso, nenhum critério é requerido como essencial. Nessa definição, são necessários pelo menos três dos cinco critérios: circunferência da cintura acima de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres (que é altamente correlacionada com a resistência à insulina), pressão arterial acima de 130/85 mmHg, triglicerídeos em jejum acima de 150 mg/dl, colesterol HDL em jejum menor do que 40 e 50 mg/dl para homens e mulheres, respectivamente, e glicemia de jejum acima de 100 mg/dl (Grundy et al. 2005). A definição da NCEP ATP III considera características como resistência à insulina/hiperglicemia, obesidade visceral, dislipidemia aterogênica e hipertensão e é uma das mais utilizadas do mundo por sua simplicidade (Huang 2009).

Ainda em 2005, o *International Diabetes Federation* (IDF) publicou a sua definição de síndrome metabólica, considerando a obesidade central como uma característica obrigatória, no lugar da resistência à insulina (Zimmet et al. 2005). Considerando que diferentes populações possuem diferentes distribuições de peso corporal e circunferência da cintura, assim como distintos riscos para DM2 e DCV, o critério de obesidade central do IDF tem pontos de corte específicos para etnias. Foram considerados estudos que indicam que o risco de DM2 e DCV em populações asiáticas e japonesas, por exemplo, ocorre em níveis menores de adiposidade do para pessoas com origem europeia e branca (Lackland et al. 1992) (Matsuzawa 1997). Os critérios restantes (pressão arterial, colesterol HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum) são idênticos aos do NCEP ATP III.

Em 2009, foi desenvolvido o consenso *Joint Interim Statement* (JIS), em que o IDF, o AHA/NHLBI, e outras organizações concordaram sobre não considerar nenhum critério como obrigatório para a definição da síndrome, e que a presença de 3 dos 5 fatores de risco seria suficiente para a caracterização da condição. O JIS reconheceu que os riscos associados a determinadas medidas de cintura diferem de acordo com as populações ou grupos étnicos. Não houve consenso, no entanto, em relação aos diferentes pontos de corte da circunferência da cintura para uma mesma população – para pessoas de origem europeia, por exemplo, o IDF recomenda ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, enquanto a AHA/NHLBI recomenda ≥ 102 e ≥ 88 cm, respectivamente (Alberti et al. 2009).

Outros potenciais componentes já foram descritos na literatura, como hiperuricemia e desordens de coagulação, ou a microalbuminúria, que posteriormente foi desconsiderada, mas

não parecem ser necessários para o reconhecimento da síndrome metabólica (Alberti and Zimmet 1998; Balkau and Charles 1999).

2.2.2 Fatores de risco

A causa da síndrome metabólica ainda não está bem estabelecida, – similarmente à sua definição –, mas há concordância de que ela resulte de uma complexa interação entre múltiplos componentes genéticos e ambientais (Bovolini et al. 2021).

Entre os principais fatores de risco subjacentes ao aparecimento da SM estão a resistência à insulina e a obesidade, em especial a obesidade abdominal/central. O excesso de gordura visceral é capaz de gerar maior fluxo de ácidos graxos livres para o fígado pela circulação esplênica, o que seria mais danoso quando comparado a gordura subcutânea, que liberaria os produtos da lipólise na circulação sistêmica, evitando efeitos mais específicos no metabolismo hepático (Eckel et al. 2005; Grundy et al. 2005). Em um estudo de coorte nos EUA realizado com crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, cada incremento de meia unidade de IMC foi associado com um aumento de 55% no risco de desenvolvimento de SM (OR=1,55, IC95% 1,16-2,08), e cada incremento de unidade de resistência a insulina, avaliada pelo modelo HOMA-IR, foi associado com um aumento de 12% no risco de SM (OR=1,12, IC95% 1,07-1,18) (Weiss et al. 2004).

Outros importantes fatores de risco incluem envelhecimento, tabagismo, estilo de vida sedentário e desequilíbrios hormonais (Grundy et al. 2005). Mais recentemente, inflamação sistêmica, disfunção endotelial, estresse oxidativo crônico e eventos aterotrombóticos também foram incluídos como potenciais fatores de risco (Bovolini et al. 2021). Uma alimentação rica em gorduras saturadas e trans, e açúcar, e reduzida em alimentos como frutas, vegetais e cereais integrais, também está associada ao desenvolvimento de síndrome metabólica (Eckel et al. 2005).

2.2.3 Evolução da Síndrome metabólica

A síndrome metabólica está associada ao aumento de cinco vezes no risco de DM2 e de duas vezes no risco de DCV. Uma vez que há o desenvolvimento de DM2 ou DCV, a quantidade de componentes da síndrome metabólica contribui para a sua progressão. Diante da epidemia global dessas doenças, a identificação e tratamento de pessoas com síndrome metabólica é

necessária (Alberti et al. 2009). Em 2017, de acordo com o GBD, o DM2 atingiu 463 milhões de pessoas, com quase 23 milhões de casos incidentes, ao passo que as DCV atingiram 486 milhões de pessoas no mundo, com quase 73 milhões de casos incidentes (James et al. 2018).

Muitos estudos epidemiológicos apontam que a síndrome metabólica está associada também ao desenvolvimento de outras condições, como esteatose hepática, cálculos biliares de colesterol, síndrome do ovário policístico, apneia do sono e gota (Huang 2009).

2.2.4 Síndrome metabólica no Mundo

A prevalência de síndrome metabólica, e de seus componentes, tem aumentado no mundo, o que está amplamente associado ao incremento nos níveis de obesidade e de sedentarismo (Alberti et al. 2009). A prevalência de obesidade, por exemplo, dobrou desde 1980 em mais de 70 países, atingindo cerca de 108 milhões de crianças e 604 milhões de adultos no mundo em 2015. Em muitos países, a taxa de aumento da obesidade infantil nas últimas décadas foi ainda superior a taxa de aumento nos adultos, ampliando as preocupações sobre a piora do problema (GBD 2015 Obesity Collaborators et al. 2017).

Estimativas sobre fatores de risco metabólicos, comportamentais, ambientais e ocupacionais do *Global Burden of Disease* (GBD) indicam que, globalmente, os dez maiores contribuidores para os DALYS (anos de vida ajustados a incapacidade, do inglês *disability-adjusted life-year*), métrica de morbi-mortalidade, em 2015, incluem pressão sistólica alta, glicemia de jejum elevada, IMC elevado e colesterol total elevado, componentes básicos da síndrome metabólica (Forouzanfar et al. 2016).

Não temos disponíveis dados globais de síndrome metabólica como temos para DM2 ou DCV, mas existem estimativas de que a SM seja três vezes mais comum do que o diabetes, e que sua prevalência mundial seja de cerca de 25% da população (Saklayen 2018). A prevalência pode variar conforme o conjunto de critérios utilizado para defini-la. Em pesquisa nacional realizada no Irã em 2007, por exemplo, a prevalência padronizada para idade foi de 34,7% (95% CI 33,1-36,2) baseada na definição do ATP III, 37,4% (35,9-39,0%) com a definição do IDF, e 41,6% (40,1-43,2%) com a definição do ATP III/AHA/NHLBI (Delavari et al. 2009).

Alguns países estimam a prevalência da SM através de estudos de coorte populacional ou inquéritos nacionais. Nos Estados Unidos, os dados do NHANES para pessoas acima de 18 anos de idade, indicam que a prevalência de síndrome metabólica aumentou de 25,3% para 34,2% de 1988 até 2012, para todos os grupos sociodemográficos. Em homens, a prevalência

foi maior nos brancos não hispânicos quando comparados aos pretos não hispânicos, enquanto que em mulheres, foi maior nas pretas não hispânicas do que nas brancas não hispânicas (Moore et al. 2017). Em 2016, esses dados foram atualizados, e a prevalência foi estimada em 34,7%, não sendo significativamente diferente entre os sexos (35,1% para homens e 34,3% para mulheres) (Hirode and Wong 2020).

Na Espanha, em estudo realizado em 2000/2009 com pessoas de 35 a 74 anos, a prevalência de síndrome metabólica foi de 31%, sendo levemente superior nos homens, com 31%, em relação as mulheres, com 29% (Fernández-Bergés et al. 2012). Em estudo realizado com participantes de 45 a 65 anos do *Netherlands Epidemiology of Obesity* de 2008/2012, na Holanda, a prevalência de síndrome metabólica foi de 29%, sendo de 36% para homens e 24% para mulheres. O mesmo estudo analisou os dados do *Indonesian RISKESDAS (National Health Surveillance)*, de 2013, com pessoas da mesma faixa etária na Indonésia, indicando uma prevalência de 39%, dessa vez bastante superior nas mulheres com 46% vs 28% nos homens (Sigit et al. 2020). Em estudo de base populacional realizado na China, em 2002, com participantes de 35 a 74 anos, foram encontradas as prevalências bruta e padronizada para a idade de 31,5% e 30,5%, respectivamente (Zuo et al. 2009).

A prevalência dos componentes individuais da SM influencia na prevalência de SM, assim como diferenças populacionais em questões como genética, alimentação, atividade física, sobrepeso e obesidade, além do sexo e da estrutura etária, e podem auxiliar na compreensão das diferenças encontradas nos estudos citados acima (Cameron et al.). Além disso, estudos que mensuram prevalências em populações podem diferir em relação ao delineamento do estudo, seleção da amostra, ano em que foi feito (devido as diferenças temporais em prevalências), definição de síndrome metabólica utilizada, e, novamente, na distribuição de idade e sexo da população (Cameron et al.).

A prevalência de SM pode ser bastante dependente da idade: em uma população iraniana, por exemplo, a prevalência foi menor do que 10% para homens e mulheres no grupo etário de 20 a 29 anos, subindo para 38% nos homens e 67% nas mulheres da faixa dos 60 a 69 anos; em uma população francesa, a prevalência foi de menos de 6% na faixa dos 30 a 39 anos, subindo para 18% na faixa dos 60 a 64 anos (Cameron et al.).

2.2.5 Síndrome metabólica no Brasil

No Brasil, são escassas as pesquisas de base populacional que investiguem a prevalência de síndrome metabólica e de seus fatores associados. Em 2013, foi registrada uma prevalência

de SM na população adulta de quase 30%, conforme revisão sistemática de estudos transversais realizada com 8505 participantes (De Carvalho Vidigal et al. 2013). A definição diagnóstica mais utilizada pelos estudos individuais foi a NCEP-ATP III (2001). A maior prevalência de SM, 65,3%, foi encontrada em uma população indígena, ao passo que a menor prevalência, 14,9%, foi encontrada na área rural (De Carvalho Vidigal et al. 2013).

A prevalência de SM também foi estimada através da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), de 2013, inquérito de representatividade nacional da população adulta brasileira, em uma subamostra (n = 8952) que incluía também os exames laboratoriais coletados entre 2014 e 2015. A SM foi considerada pela presença simultânea de pelo menos três dos cinco fatores do JIS, com o uso da hemoglobina glicada no lugar da glicemia de jejum, e do colesterol total no lugar dos triglicerídeos – visto que os exames não foram realizados no jejum, condição necessária para a dosagem dessas medidas. A prevalência de SM foi de 38,4%, sendo maior entre mulheres (41,8%), indivíduos com baixa escolaridade (47,5%) e idosos (66,1%) (Oliveira et al. 2020). As mulheres apresentaram prevalências mais altas em quatro dos cinco componentes, com exceção da pressão arterial.

A mais baixa prevalência de SM foi encontrada em outra análise secundária da PNS, de 2013 (n = 59402), onde a prevalência de SM foi de 8,9% (Ramires et al. 2018). Para a definição de SM foi considerada a presença de pelo menos três de um total de quatro critérios, visto que a pesquisa não disponibilizava dos cinco critérios determinados pelo JIS. A PNS dispõe de 1) diagnóstico autorreferido de diabetes; 2) valores de pressão arterial; 3) valores de circunferência da cintura; e 4) diagnóstico autorreferido de hipercolesterolemia. As diferenças encontradas em relação aos estudos anteriores também podem ser justificadas pelos diferentes métodos para definição da SM, e, especialmente, pelo uso de dados aferidos ou autorreferidos na determinação de seus componentes. Os componentes requerem medições diretas para a obtenção de valores mais precisos e confiáveis, e, quando autorreferidos, são mais propensos a subestimação.

A PNS de 2019 não traz informações sobre a prevalência de síndrome metabólica ou sobre a maioria de suas características, mas dispõe de informações autorreferidas sobre diabetes, hipertensão arterial e colesterol elevado. A proporção de indivíduos de 18 anos ou mais que referiram diabetes no Brasil foi de 7,7% em 2019 (em 2013, havia sido 6,2%), o que corresponde a 12,3 milhões de pessoas; já a hipertensão foi estimada em 23,9% em 2019 (em 2013 era 21,4%), equivalente a 38,1 milhões de pessoas; e o diagnóstico médico de colesterol alto foi referido por 14,6% das pessoas (em 2013 era 12,5%), o que corresponde a 23,2 milhões

de casos (Pesquisa Nacional de Saúde 2019). Além disso, a obesidade no Brasil, fator de risco para a SM, foi estimada pela PNS em 25,9% (IBGE 2020b).

O VIGITEL também não traz informações sobre a prevalência de síndrome metabólica ou sobre a maioria de suas características, como cintura, triglicérides e HDL colesterol. Dispõe, no entanto, de dados sobre peso, altura, hipertensão e diabetes autorreferidas para pessoas com idade superior a 18 anos. A hipertensão no Brasil, em 2019, foi estimada em 24,5% (IC95% 23,8% – 25,3%), enquanto o diabetes teve frequência de 7,4% (IC95% 7,0% - 7,9%) (Ministério da Saúde 2020). A obesidade no Brasil, fator de risco para a SM, avaliada através de peso e altura autorreferidos no VIGITEL, foi estimada em 20,3% (IC95% 19,5% - 21,0%), abaixo do observado na PNS.

2.2.6 Estudos sobre a associação entre Ultraprocessados e Síndrome metabólica

Até o presente momento foram publicados apenas estudos observacionais transversais sobre a associação entre o consumo de ultraprocessados e a síndrome metabólica. O estudo transversal *Nituuchischaayihititaaau Aschii Environment-and-Health Study* (2005–2009), realizado no Canadá, com 811 adultos de 18 anos de idade ou mais da população indígena *Eeyouch*, avaliou a associação entre o consumo de ultraprocessados, em percentual de ingestão energética diária, e síndrome metabólica e seus componentes. A síndrome metabólica foi avaliada conforme os critérios do JIS, com o uso dos pontos de corte de cintura de populações Sul Americanas (≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres). O quinto quintil de consumo de ultraprocessados ($> 72,6\%$), foi associado a maior prevalência de síndrome metabólica (*odds ratio* OR= 1,90; IC95% 1,14-3,17), de redução de colesterol HDL (OR= 2,05; IC95% 1,25-3,38), e de glicemia de jejum elevada (OR= 1,76; IC95% 1,04-2,97), comparado ao primeiro quintil ($< 30,2\%$), ajustado para idade, sexo, área de residência, tabagismo, álcool e ingestão energética diária (Lavigne-Robichaud et al. 2018).

Em estudo transversal derivado do projeto *CAMELIA (cardio-metabolic-renal)*, com 210 adolescentes de 12 a 19 anos assistidos pelo Programa Médico de Família (2006-2007), em Niterói, Brasil, foi avaliada a associação entre consumo alimentar e síndrome metabólica. A classificação de síndrome metabólica foi baseada em estudo com adolescentes (De Ferranti et al. 2004), considerando três ou mais dos seguintes componentes: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl, pressão arterial sistólica ou diastólica \geq percentil 90, colesterol HDL < 50 mg/dl para meninas (12–19 anos) e meninos (12–14 anos) ou < 45 mg/dl para meninos (15–19 anos), triglicérides ≥ 100 mg/dl e circunferência da cintura \geq percentil 75. Após ajuste para

tabagismo, hipertrigliceridemia familiar e ingestão energética diária, o consumo de ultraprocessados acima de 1245 gramas/dia (terceiro e quarto quartis) associou-se a prevalência de síndrome metabólica (razão de prevalência RP= 2,5; p= 0,012), quando comparado ao consumo abaixo desse valor. O estudo não descreve os intervalos de confiança (Tavares et al. 2012).

Estudo transversal com 6385 participantes do NHANES (2009–2014), com mais de 20 anos de idade, nos Estados Unidos, analisou a associação entre o consumo de ultraprocessados, em percentual do consumo energético diário, e a prevalência de síndrome metabólica. A ocorrência de SM foi definida conforme o JIS, considerando cintura elevada como ≥ 102 cm nos homens e ≥ 88 cm nas mulheres. O incremento no consumo de 10% foi associado ao aumento de 4% na prevalência (RP= 1,04; IC95% 1,02-1,07), com ajustes para idade, sexo, raça/etnia, renda familiar, educação, atividade física e tabagismo. O consumo de $> 71\%$ (equivalente ao quinto quintil da amostra) foi associado com uma prevalência 28% maior de síndrome metabólica, quando comparado ao consumo abaixo de 40% (primeiro quintil) (RP= 1,28; IC95% 1,09-1,50). A associação foi mais forte em jovens adultos e diminuiu com a idade (Martínez Steele et al. 2019).

Estudo transversal com 302 adultos com 18 anos de idade ou mais, sem história prévia de doenças crônicas, em Beirute, Líbano (2014), objetivou avaliar a associação entre padrões alimentares de consumo, em percentual do consumo energético diário, e o risco cardiometabólico. A presença de síndrome metabólica foi determinada conforme critérios do JIS, com o uso do ponto de corte para cintura do Oriente Médio e Mediterrâneo (≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres). Os participantes com padrão médio/alto de consumo de alimentos minimamente processados/processados apresentaram menores chances de SM (OR = 0,18; IC95% 0,04-0,77), hiperglicemia (OR = 0,25; IC95% 0,07-0,98) e baixo colesterol HDL (OR = 0,17; IC95% 0,05-0,60), quando comparados ao baixo padrão de consumo, com ajustes para idade, gênero, estado civil, área de residência, nível de educação, renda, tabagismo, atividade física e ingestão energética diária. O padrão de consumo de alimentos ultraprocessados não se associou à síndrome metabólica (OR = 1,28; IC95% 0,32-5,16). O estudo não revela a quais percentuais de consumo as categorias baixo, médio e alto equivalem (Nasreddine et al. 2018).

Muitos mecanismos podem ser hipotetizados para explicar a associação entre o consumo de ultraprocessados e a síndrome metabólica. A ingestão energética decorrente do consumo de ultraprocessados pode levar ao ganho de peso, como já foi visto em uma metanálise de um estudo de coorte e 14 estudos transversais (Askari et al. 2020), em estudos longitudinais

com grandes amostras (De Deus Mendonça et al. 2016; Canhada et al. 2020), e, mais recentemente, em um ensaio clínico randomizado (Hall et al. 2021).

O conteúdo nutricional dos ultraprocessados, como as gorduras trans e saturada, o açúcar, e seu alto índice glicêmico também podem contribuir para o desenvolvimento de síndrome metabólica (Feldeisen and Tucker 2007). Dos estudos comentados acima, o derivado do NHANES fez análises adicionais, com ajustes para potenciais mediadores que incluíram ingestão energética, gorduras, açúcar e IMC, e as associações permaneceram significativas (Martínez Steele et al. 2019). Isso levanta a hipótese de que esses produtos podem contribuir para a síndrome metabólica por outros caminhos que não incluam o conteúdo nutricional e o IMC.

O elevado consumo de ultraprocessados substitui o de alimentos *in natura* ou minimamente processados como leguminosas, vegetais, frutas e oleaginosas, alimentos que estão envolvidos na prevenção da síndrome metabólica (Feldeisen and Tucker 2007). Em adição, outros componentes dos ultraprocessados podem explicar as associações, mas as evidências sobre os mecanismos biológicos ainda são limitadas. Os emulsificantes e adoçantes têm sido implicados em alterações da microbiota intestinal, o que pode levar a inflamação e consequentes alterações metabólicas (Suez et al. 2014; Chassaing et al. 2015b). Os materiais de contato das embalagens, como o BPA, estão envolvidos com disfunção endócrina e resistência à insulina (Alonso-Magdalena et al. 2011; Stojanoska et al. 2017). Os componentes formados nos processos industriais também parecem levar a resistência insulínica (Feroe et al. 2016).

É importante ressaltar, no entanto, que os quatro estudos encontrados na literatura sobre ultraprocessados e síndrome metabólica são estudos transversais, limitando inferências de causalidade.

2.3 DIABETES TIPO 2

2.3.1 Classificação do diabetes em subtipos

O diabetes mellitus é uma doença crônica que ocorre quando o corpo humano não consegue utilizar de forma efetiva a insulina ou quando o pâncreas não consegue produzir a insulina em quantidade necessária (WHO Global Report on Diabetes 2016). A insulina é um hormônio essencial produzido pelo pâncreas, mais especificamente pelas células beta pancreáticas, que regula a glicemia. A falta de insulina ou a incapacidade das células de

responderem a ela, têm como consequência uma hiperglicemia persistente, indicador clínico do diabetes (IDF 2019).

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA), o diabetes pode ser classificado conforme as categorias: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes mellitus gestacional e tipos específicos de diabetes devido a outras causas (Chamberlain et al. 2016).

O diabetes tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, com produção deficitária de insulina, e com exigência de administração diária exógena do hormônio, com o intuito de regular a glicemia. É mais comum que seu início seja na infância ou na adolescência, e, por isso, o tipo 1 era conhecido antigamente como diabetes insulino dependente. É responsável por 5-10% dos casos de diabetes (Chamberlain et al. 2016; WHO Global Report on Diabetes 2016).

O diabetes tipo 2, foco principal deste estudo, é resultado do uso não efetivo da insulina pelo corpo – o hormônio é produzido pelo pâncreas mas não consegue ser absorvido pois há resistência periférica. Ao menos inicialmente, os indivíduos com diabetes tipo 2 não necessitam de tratamento com insulina para sobreviver. É o tipo mais comum da doença, contabilizando 90-95% dos casos de diabetes. O diabetes tipo 2 era chamado de diabetes não insulino dependente (Chamberlain et al. 2016; WHO Global Report on Diabetes 2016).

A ideia de que o diabetes tipo 2 ocorre apenas em adultos e o diabetes tipo 1 ocorre apenas em crianças não é mais acurada. O início dos sintomas do diabetes tipo 1 pode variar mais em adultos, e esses sintomas podem não ser os clássicos apresentados pelas crianças – como poliúria, polidipsia e cetoacidose diabética. Apesar de algumas vezes existirem dificuldades na distinção dos dois tipos, o diagnóstico acaba se tornando mais claro com o tempo (Chamberlain et al. 2016).

O diabetes gestacional é aquele diagnosticado no segundo ou no terceiro semestre de gestação que não é claramente nem tipo 1 nem tipo 2. Ainda existem tipos específicos de diabetes advindos de outras causas, como, por exemplo, síndromes monogênicas de diabetes (como diabetes neonatal e diabetes tipo MODY, *maturity onset diabetes of the young*), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística), e diabetes induzida por medicamentos ou produtos químicos (como pelo uso de glicocorticóides) (Chamberlain et al. 2016).

Existem ainda duas condições em que os níveis de glicemia não alcançam os pontos de corte para diabetes, mas são altos demais para serem considerados adequados, que são a glicemia de jejum prejudicada ou alterada – do inglês *impaired fasting glucose* (IFG) – e a tolerância diminuída à glicose – do inglês *impaired glucose tolerance* (IGT). Para a ADA, são

chamadas conjuntamente de pré-diabetes (Chamberlain et al. 2016), e para a OMS e o IDF são chamadas de hiperglicemia intermediária (WHO 2006).

Essas condições não são consideradas diagnósticos médicos, mas sim fatores de risco tanto para diabetes futura como para doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (WHO Global Report on Diabetes 2016). As duas condições estão associadas à obesidade (em especial, obesidade visceral ou abdominal), a dislipidemia (alto nível de triglicérides e/ou baixo colesterol HDL), e a hipertensão (Chamberlain et al. 2016). Sua detecção pode levar a prevenção do diabetes tipo 2 (IDF 2019).

2.3.2 Fatores de risco para o diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 é resultado de inúmeros fatores genéticos e metabólicos e de sua complexa interação. Alguns dos fatores de risco mais conhecidos são a idade, a etnia, o histórico familiar de diabetes, o diabetes gestacional prévio, a hipertensão, a dislipidemia, o sobrepeso e a obesidade, a alimentação desbalanceada, a inatividade física e o tabagismo (Chamberlain et al. 2016; WHO Global Report on Diabetes 2016).

Segundo a OMS, o excesso de gordura corporal é o mais forte fator de risco para o diabetes tipo 2 (WHO Global Report on Diabetes 2016). Aumentos na circunferência da cintura e no IMC, medidas de obesidade central e geral, respectivamente, estão associados com aumentos no risco de diabetes tipo 2 (Vazquez et al. 2007). Essa relação, no entanto, pode variar conforme a região geográfica. Em populações asiáticas, por exemplo, em especial no Sudeste da Ásia, o desenvolvimento do diabetes tipo 2 ocorre em níveis mais baixos de IMC, e em idades mais jovens, do que em populações de origem europeia (Ramachandran et al. 2010).

Em relação a alimentação, altos consumos de gordura saturada, de gordura total e de bebidas açucaradas, e baixo consumo de fibras dietéticas estão associados a alterações no metabolismo da glicose e ao risco de diabetes tipo 2 (Hu et al. 2001; WHO Global Report on Diabetes 2016).

A nutrição desde a concepção e o início da infância também tem influência no risco de diabetes tipo 2 na vida adulta. Entre os principais fatores que podem contribuir para o risco estão o crescimento fetal inadequado (influenciado pela nutrição e saúde materna), baixo peso ao nascer seguido de rápido crescimento no pós natal, e alto peso ao nascer (Ramachandran et al. 2010; Nolan et al. 2011; Stein et al. 2019).

A carga de diabetes está associada a fatores modificáveis. No Brasil, em estudo baseado nos dados do *Global Burden of Disease* (GDB) 2015, os fatores de risco considerados mais

importantes para o diabetes, foram o alto IMC, os riscos dietéticos – em especial o baixo consumo de cereais integrais e de oleaginosas e sementes, e o alto consumo de carnes processadas – e os baixos níveis de atividade física. Esses fatores contribuíram para os DALYs, métrica que inclui indicadores de mortalidade e morbidade (Duncan et al. 2017). Globalmente, conforme o GBD 2017, os principais fatores associados à carga do diabetes – mortalidade e DALYs – eram o alto IMC, os riscos dietéticos e a poluição ambiental (Lin et al. 2020).

2.3.3 Diabetes tipo 2 do Mundo

O diabetes é um problema de saúde pública, com rápido crescimento, e que têm alcançado níveis considerados alarmantes pelo *International Diabetes Federation* (International Diabetes Federation 2021). As estimativas realizadas pelo IDF incluem tanto diabetes tipo 1 quanto tipo 2, diagnosticados e não diagnosticados. Em 2000, globalmente, a estimativa do número de pessoas com diabetes, de 20 a 79 anos, era de 151 milhões. Em 2021, a estimativa foi mais do que triplicada, alcançando 537 milhões de pessoas, o que representa 10,5% da população mundial nessa faixa etária. As projeções para 2030 e 2045 são de, respectivamente, 643 (11,3% da população mundial) e 783 milhões (12,2%) (International Diabetes Federation 2021).

Em relação a 2021, a prevalência mundial de diabetes aumentou com a idade, sendo estimada em 2,2% para as faixas etárias de 20 a 24 anos, por exemplo, e em 24,0% para as faixas de 75 a 79 anos. Considerando adultos de 20-79 anos de idade, a prevalência é menor em mulheres (10,2% versus 10,8% em homens) (International Diabetes Federation 2021). Ao compararmos os países, a maior prevalência foi vista em países de alta renda (11,1% versus 10,8% nos de média renda e 5,5% nos de baixa renda). Em números absolutos, no entanto, foi estimado que das 537 milhões de pessoas que viviam com diabetes em 2021, mais de 80% pertenciam a países de baixa ou média renda (International Diabetes Federation 2021).

O aumento na prevalência do diabetes tipo 2 em todas as regiões do mundo se dá, em especial, pelo envelhecimento populacional, assim como pelo desenvolvimento da economia e da urbanização, que, em conjunto, propiciam estilos de vida mais sedentários e alimentação menos saudável, ambos associados à obesidade. Outros fatores que podem influenciar o aumento da prevalência são a detecção mais precoce da doença, tratamentos mais efetivos e melhoria no cuidado em saúde, com conseqüente maior expectativa de vida (International Diabetes Federation 2021).

É importante ressaltar que as projeções feitas pelo IDF são consideradas conservadoras, possivelmente subestimando a prevalência de diabetes. Os cálculos assumem que a prevalência não se altera para as faixas etárias, mas sim que existem alterações na estrutura de idade da população e nos graus de urbanização. Mudanças em fatores de risco na população ao longo do período, como, por exemplo, nas taxas de obesidade, não são consideradas (International Diabetes Federation 2021).

Em relação à distribuição regional, as prevalências comparativas, ou seja, padronizadas para a população mundial, em 2021, foram de 18,1% no Oriente Médio e Norte da África, 11,9% na América do Norte e no Caribe, 10,0% no Sudeste da Ásia, 9,9% no Pacífico Ocidental, 8,2% na América Central e do Sul, 7% na Europa e 5,3% na África. A região da África apresenta números mais baixos quando comparada às demais regiões, em grande parte devido à baixa urbanização, aos baixos níveis de sobrepeso e obesidade, e à desnutrição (International Diabetes Federation 2021).

Globalmente, em relação a incidência de diabetes, o GBD 2017 estimou um aumento de 103% nas últimas três décadas, de 11,3 milhões de casos (IC95% 10,6–12,1), em 1990, para 22,9 milhões (IC95% 21,1–25,4), em 2017. Para 2025, existe projeção de aumento para 26,6 milhões de casos (Lin et al. 2020).

2.3.4 Diabetes tipo 2 no Brasil

No Brasil, na faixa etária dos 20 aos 79 anos, 15,7 milhões de pessoas viviam com diabetes em 2021, o que o coloca em sexto lugar em ranqueamento de países realizado no mundo, atrás apenas de China, Índia, Paquistão, Estados Unidos e Indonésia. Os países que têm o maior número de casos de diabetes não são, em geral, os que apresentam as maiores prevalências. Ainda segundo o IDF 2021, a prevalência nacional de diabetes no Brasil, na mesma faixa etária, é de 10,5% (IC95% 9,4-11,6), e a prevalência comparativa ajustada para a idade é de 8,8% (IC95% 7,8–9,9). Para 2045, são esperados 23,2 milhões de casos (International Diabetes Federation 2021).

Na pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), de 2019, a prevalência de diabetes autorreferido nas capitais e no Distrito Federal, para adultos (≥ 18 anos de idade) foi de 7,4%, sendo maior entre as mulheres (7,8%) do que entre os homens (7,1%). A frequência da doença aumentou com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade (Ministério da Saúde 2020). Para a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), de 2019, a estimativa de brasileiros com 18 anos ou mais que referiram

diagnóstico médico de diabetes foi de 7,7% (Brasil, 2020b). Assim como no VIGITEL, as mulheres (8,4%) apresentaram maior proporção de relato de diagnóstico de diabetes do que os homens (6,9%) (Pesquisa Nacional de Saúde 2019).

É possível que os números mais baixos encontrados nas pesquisas de auto relato sejam reflexo do diabetes não diagnosticado. Devido ao fato de o diabetes tipo 2 apresentar, em geral, um longo período pré-sintomático, entre um terço e metade das pessoas com a doença na população não estão cientes da doença. Em 2021, foi estimado pelo IDF que cerca de 45% das pessoas vivendo com diabetes, especialmente diabetes tipo 2, não sabiam ter a doença. No Brasil, em torno de 5 milhões de pessoas vivem com diabetes sem saber (International Diabetes Federation 2021).

De 1990 a 2015, conforme dados do *Global Burden of Disease* (GBD) para o Brasil, a prevalência de diabetes sofreu acréscimo de 69%, aumentando de 3,6% (IC95% 3,3–3,8%) para 6,1% (IC95% 5,6–6,7%) (Duncan et al. 2017). Já a incidência de diabetes no Brasil aumentou em 75% no mesmo período, com uma taxa de crescimento de 0,63% por ano. Após ajuste para idade, o incremento cai para 49%, indicando que se deve, em parte, ao envelhecimento populacional (Duncan et al. 2017).

Com os dados do VIGITEL de 2017 a 2019, a incidência de diabetes autorreportada no Brasil, para a faixa etária dos 35 a 80 anos, foi estimada em 6,92 a cada 1000 pessoas (IC95% 3,95-12,12) e 6,86/1000 (IC95% 3,92-12,01) para homens e mulheres brancos, respectivamente, e 10,63/1000 (IC95% 5,76-19,56) e 10,55/1000 (IC95% 6,27-17,78) para homens e mulheres pretos/pardos, respectivamente (Bracco 2021).

2.3.5 Mortalidade e impacto econômico

A deficiência de insulina e a hiperglicemia constante, se não controladas, podem causar danos ao corpo humano, levando a complicações que podem ser fatais, como doenças cardiovasculares, danos aos nervos (neuropatia), aos rins (nefropatia) e aos olhos (retinopatia, perda de visão e cegueira) (IDF 2019). Em 2021, o número de mortes decorrentes do diabetes e de suas complicações em adultos foi estimado em 6,7 milhões no mundo, o que equivale a 12,2% das mortes globais por todas as causas na faixa etária dos 20 aos 79 anos. Em torno de um terço (32,6%) dos óbitos relacionados à diabetes ocorreram em pessoas do grupo economicamente ativo, abaixo dos 60 anos de idade (International Diabetes Federation 2021).

No Brasil, em 2013, foi estimado que 65581 mortes eram atribuíveis ao diabetes conhecido, ou seja, diagnosticado, o que equivalia a 9,1% de todas as mortes ocorridas entre os

35 e 80 anos. Se considerarmos o diabetes desconhecido, esse número sobe para 14,3% (Bracco et al. 2020).

O incremento nos custos diretos em saúde devido à diabetes, ou seja, aqueles pagos tanto pelos pacientes quanto pelos sistemas de saúde, públicos ou privados, têm sido considerável. Para adultos de 20 a 79 anos de idade, os custos diretos passaram de USD 232 bilhões gastos no mundo em 2007, para USD 966 bilhões estimados em 2021. Para 2045, é esperado um valor de USD 1,05 trilhão – uma vez que as análises contabilizam apenas as alterações demográficas na população, deixando constantes o gasto médio por pessoa e a prevalência de diabetes, essas projeções são consideradas conservadoras (International Diabetes Federation 2021).

Quando são analisadas as despesas totais com saúde, o Brasil fica em terceiro lugar na lista dos que têm os gastos mais altos com diabetes, com USD 42,9 bilhões, atrás apenas dos Estados Unidos, com USD 379,5 bilhões, e da China, com USD 165,3 bilhões (International Diabetes Federation 2021). Quando consideramos as faixas etárias, os maiores gastos com diabetes estão na faixa dos 60 a 69 anos de idade, devido às complicações decorrentes do diabetes nesse estágio da vida (IDF 2019).

Os custos indiretos com o diabetes, que incluem aqueles relacionados à morte prematura, incapacidade funcional decorrente da redução da qualidade de vida, absenteísmo e presenteísmo (produtividade reduzida no trabalho), também levam a impactos econômicos negativos (IDF 2019). Em 2015, foi estimado que os custos indiretos contribuíram com quase 35% dos gastos com diabetes, que foi de USD 1,31 trilhão globalmente, sendo a morte prematura e o abandono do trabalho por incapacidade os maiores contribuintes, com 48,5% e 45,5%, respectivamente. Em países de baixa renda a mortalidade precoce pode chegar a contribuir com 90% dos custos indiretos (Bommer et al. 2017).

2.3.6 Estudos sobre a associação entre Ultraprocessados e Diabetes tipo 2

Nos últimos anos muitos autores têm estudado a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o diabetes.

Em estudo transversal derivado do *Canadian Community Health Survey–Nutrition* (2015), com amostra representativa de 13608 adultos, com mais de 19 anos de idade, do Canadá, foi avaliado o consumo de ultraprocessados e a prevalência de diabetes, entre outros desfechos. Os ultraprocessados foram avaliados por meio de recordatório 24 horas e o diagnóstico de diabetes foi autorreportado. Comparados com aqueles no mais baixo tercil de

consumo (média de 24% de energia proveniente dos ultraprocessados), os participantes do mais alto tercil (média de 73%) apresentaram chances 37% maiores de diabetes (OR= 1,37, IC95% 1,01–1,85), com ajustes para idade, sexo, tabagismo, atividade física, educação, renda, área de residência, status de imigração e identidade indígena (Nardocci et al. 2021).

A associação entre o consumo de ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2 foi estudada em 20060 participantes da coorte *Seguimiento Universidad de Navarra* 1999-2018 (SUN project), ao longo de 12 anos. O consumo alimentar foi avaliado na linha de base e após 10 anos de seguimento, através de um QFA validado na Espanha. A definição de diabetes foi feita por médico após autorrelato dos participantes e envio de registros médicos. O consumo de ultraprocessados em gramas/dia foi ajustado pela ingestão energética diária e categorizado em tercils. Participantes no mais alto tercil de consumo (>323,3 g/dia) apresentaram maior risco de diabetes (*hazard ratio* HR= 1,53; IC95% 1,06-2,22), quando comparados ao mais baixo tercil (<214,6 g/dia), com associação dose-resposta significativa (p tendência linear= 0,024), com ajustes para idade, sexo, IMC, educação, história familiar de diabetes, tabagismo, *snacking* entre as refeições, escore de vida ativa/sedentária e dieta especial na linha de base, e estratificada para décadas de idade e período de recrutamento. As informações do consumo alimentar foram atualizadas após 10 anos de seguimento para captar variações na alimentação, e para essa análise o HR foi de 1,65 (IC95% 1,14-2,38) na comparação do terceiro e primeiro tercils (Llaveró-Valero et al. 2021).

Estudo realizado com 21730 adultos de 40 a 69 anos de idade da coorte prospectiva *UK Biobank* (2007-2019), no Reino Unido, investigou a associação entre o consumo de ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2. O consumo alimentar foi mensurado por recordatório 24 horas e o diabetes foi definido por autorrelato do participante. Após seguimento médio de 5,4 anos, comparados com o grupo no mais baixo quartil de consumo de ultraprocessados (média de 7,7% de ultraprocessados em relação ao total de g/dia), o grupo no mais alto quartil (média de 41,9%) apresentou HR de 1,44 (IC95% 1,04-2,02), com ajustes para idade, sexo, etnia, história familiar de diabetes, índice de múltipla privação, atividade física, tabagismo, ingestão energética diária e IMC. O incremento de 10% no consumo de ultraprocessados associou-se ao incremento de 12% de risco de desenvolvimento de diabetes (HR= 1,12; IC95% 1,04-1,20) (Levy et al. 2021).

Em estudo de coorte prospectivo de base populacional, 104707 participantes com 18 anos ou mais, da *French NutriNet-Santé* (2009-2019), na França, foram seguidos por 6 anos. O consumo foi medido com repetidos registros alimentares e o diabetes foi autorreferido com posterior confirmação por *linkage* com o sistema de seguros de saúde. O incremento de 10%

no consumo de ultraprocessados em relação ao total de gramas/dia da dieta foi associado a maior risco de diabetes tipo 2 (HR= 1,13; IC95% 1,01-1,27), com ajustes para idade, sexo, educação, IMC, atividade física, tabagismo, álcool, números de recordatórios 24 horas, ingestão energética, escore FSAm-NPS DI, história familiar de diabetes e alteração de peso desde a linha de base. Foi realizado ajuste adicional para consumo de alimentos minimamente processados, com a associação permanecendo significativa (para incremento de 100g/dia em ultraprocessados, HR= 1,05; IC95% 1,02-1,08) (Srouf et al. 2020).

Entre os mecanismos que podem explicar as associações encontradas estão o ganho de peso decorrente do consumo de ultraprocessados, que, por sua vez, está associado ao risco de DM2. O ensaio clínico randomizado que comparou dieta ultraprocessada versus não processada constatou que a primeira leva a aumentos na ingestão energética e consequente ganho de peso (Hall et al. 2021). No entanto, em alguns dos estudos citados acima, as análises estatísticas incluíram ajustes para ingestão energética, ou alteração de peso, e as associações permaneceram significativas.

Além do valor energético, os ultraprocessados são ricos em gordura, açúcar e sódio, pobres em fibras (Louzada et al. 2015b) e têm alto índice glicêmico (Fardet 2016). Tanto esses fatores como os itens que compõem o grupo dos ultraprocessados (como bebidas açucaradas, embutidos) podem interferir no metabolismo da glicose e são fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 (Forouhi et al. 2018). Nesse mesmo sentido, em alguns dos estudos citados, os participantes que mais consumiam ultraprocessados tinham baixos consumos de cereais, frutas e vegetais, que são recomendados na prevenção de DM2.

Existe ainda a hipótese de que outras substâncias ou aditivos veiculados pelos ultraprocessados possam acarretar em outros efeitos deletérios à saúde. Alguns compostos formados pelo processos industriais, em especial em decorrência das altas temperaturas, parecem estar envolvidos com a resistência insulínica (Feroe et al. 2016). Os ultraprocessados também contêm substâncias não usadas na culinária (como gordura trans) e inúmeros aditivos (como emulsificantes, adoçantes, espessantes), alguns deles já tendo sido associados a efeitos cardiometabólicos (Bhattacharyya et al. 2012; Azad et al. 2017). Há ainda os compostos com potencial de migrar das embalagens para os produtos devido as longas vidas de prateleira. O bisfenol A é um desses compostos e já foi associado a DM2 em metanálises de estudos observacionais (Rancière et al. 2015; Hwang et al. 2018).

2.4 POLÍTICAS PÚBLICAS DE PREVENÇÃO E MANEJO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

O Plano Global de Ação para Prevenção e Controle das Doenças Não Transmissíveis 2013/2020 – originalmente no inglês *Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases* –, da OMS, tem como objetivos a prevenção e controle das DCNTs, através de nove metas globais até 2025 (World Health Organization 2013). As DCNTs são as mais importantes causas de óbitos mundialmente, contribuindo com 74% do total de mortes em 2017, e recaindo principalmente sobre países de média e baixa renda (Roth et al. 2018). Entre as metas do Plano Global, há o controle do aumento do diabetes e da obesidade em adultos e adolescentes, assim como do sobrepeso e da obesidade na infância. O foco foi estipulado em quatro fatores de risco comportamentais muito relacionados as DCNTs: uso de tabaco, alimentação não saudável, inatividade física e uso abusivo de álcool (World Health Organization 2013).

É reconhecido que os ambientes alimentares aos quais as pessoas estão expostas hoje em dia beneficiam-se de suas vulnerabilidades biológicas, econômicas e sociais, estimulando as escolhas por alimentos não saudáveis. Por outro lado, as demandas aumentadas por alimentos mais pobres nutricionalmente favorecem ambientes não saudáveis. Para que esses ciclos sejam quebrados, é necessário que haja engajamento tanto dos governos, com ações regulatórias, como da sociedade civil e das indústrias (Roberto et al. 2015).

Para a prevenção e controle das DCNTs, as ações e políticas alimentares encontradas na literatura incluem: estímulo à alimentação saudável desde o nascimento, incluindo amamentação exclusiva até os seis meses de vida; monitoramento de publicidades e propagandas sobre alimentos, especialmente aquelas voltadas ao público infantil; criação de programas sociais de apoio a alimentação saudável em escolas e instituições públicas; desenvolvimento de guias alimentares, recomendações e políticas, orientando sobre alimentação saudável e redução do consumo de sódio, gorduras saturada e trans, e açúcar; promoção da rotulagem nutricional para alimentos embalados; promoção da disponibilidade e do acesso a alimentos ricos em nutrientes como frutas e vegetais; desenvolvimento de intervenções econômicas para facilitar o acesso à alimentação saudável e guiar o consumo como taxas e subsídios; entre outras (World Health Organization 2013).

Em 2016, a OMS ressaltou que as políticas econômicas e fiscais mais efetivas e consistentes são (i) a taxação de bebidas açucaradas, que se desenhada adequadamente pode resultar em reduções proporcionais no consumo (se há aumento de preço de 5%, há redução de

consumo de 5%, por exemplo), em especial se o preço de venda do varejo for aumentado em 20% ou mais, e (ii) o incentivo para reduções nos preços de frutas e vegetais, com consequente aumento no consumo desses alimentos se a diminuição nos preços for de 10 a 30% (WHO 2015).

De fato, estudos no México e nos EUA mostraram diminuição nas compras de bebidas açucaradas após aumentos nos preços das bebidas açucaradas, sobretudo para populações vulneráveis de baixa renda, com menor educação, mais jovens, e com maior risco de obesidade, que são mais responsivas a alterações de preços em itens alimentares (WHO 2015; Colchero et al. 2016; Falbe et al. 2016).

Para os governos, um benefício adicional dessas estratégias seria a geração de rendimentos que podem ser destinados a outras áreas, como à saúde e a sua promoção. Para as indústrias que tiveram suas bebidas ou alimentos taxados, há de se considerar o estímulo para que seja efetuada a reformulação do perfil nutricional desses produtos (WHO 2015).

No Brasil, existe uma série de programas e ações públicas desenvolvidos com o intuito de fortalecer o conceito do Direito Humano à Alimentação Adequada, que está previsto na Constituição, e que se realiza quando todos os cidadãos têm acesso garantido e permanente à alimentação adequada e saudável por meios próprios e sustentáveis.

Em 2010, foi instituída a Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (PNSAN), e entre as suas principais conquistas está a criação e consolidação de uma política de aquisição de alimentos da agricultura familiar para suprir os mercados institucionais (CAISAN 2013). Também no contexto da PNSAN, em 2014, foi publicado o novo Guia Alimentar para a População Brasileira, que serve como instrumento estratégico de educação alimentar e nutricional voltado ao indivíduo, à família e à comunidade. O novo Guia enfoca, entre outros itens, no desenvolvimento de habilidades pessoais em alimentação e nutrição, estimulando o diálogo entre a população e os profissionais de saúde, na valorização do consumo dos alimentos e preparações regionais, e na substituição do consumo de produtos ultraprocessados com altas concentrações de energia e com elevados teores de açúcares, gorduras e sódio por alimentos variados, frescos, e menos processados (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2014)

Existem lacunas de evidência sobre as políticas públicas relacionadas à alimentação, que podem ser respondidas quando mais países efetuarem a implementação de medidas similares e a avaliação de seus resultados. Nenhuma política se encaixará em todos os países, visto que cada um tem diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico e situam-se em diferentes momentos do controle das DCNTs. Alguns dos desafios são definir, por exemplo, os

critérios para determinar o que pode ou deve ser tributado e em qual quantidade, o impacto da taxaço nos desfechos relacionado a peso e a outros fatores de risco, o impacto nos padrões de compras e de consumo, e a identificação dos potenciais efeitos de substituiçoes (WHO 2015).

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

JUSTIFICATIVA

Há evidências que apoiam uma associação positiva entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o maior risco de doenças crônicas não transmissíveis, mais especificamente, do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica. Três estudos longitudinais realizados na França, Reino Unido e Espanha documentaram a associação com diabetes tipo 2. Em relação a síndrome metabólica, no entanto, foram realizados apenas estudos com delineamentos transversais. Para ambos os desfechos, não foram encontrados estudos provenientes de países de baixa e média renda. Este estudo permite gerar dados para um país de média renda, onde o consumo de ultraprocessados é menor do que o observado em países de alta renda, e onde o consumo de alimentos frescos ou minimamente processados ainda faz mais parte da cultura e tradição alimentar. Para a síndrome metabólica, este estudo investiga, pioneiramente, a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados com a incidência da síndrome, e não com sua prevalência.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica e de diabetes tipo 2 no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto.

Objetivos Específicos

Avaliar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica, ajustando para potenciais confundidores/mediadores e examinado possíveis interações (artigo 1).

Avaliar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2, ajustando para potenciais confundidores/mediadores e examinado possíveis interações (artigo 2).

QUADRO CONCEITUAL

O quadro teórico conceitual está sintetizado nas **Figuras 1 e 2**, com o objetivo de identificar os potenciais confundidores e interpretar os possíveis mecanismos para a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica e diabetes tipo 2, conforme revisão da literatura.

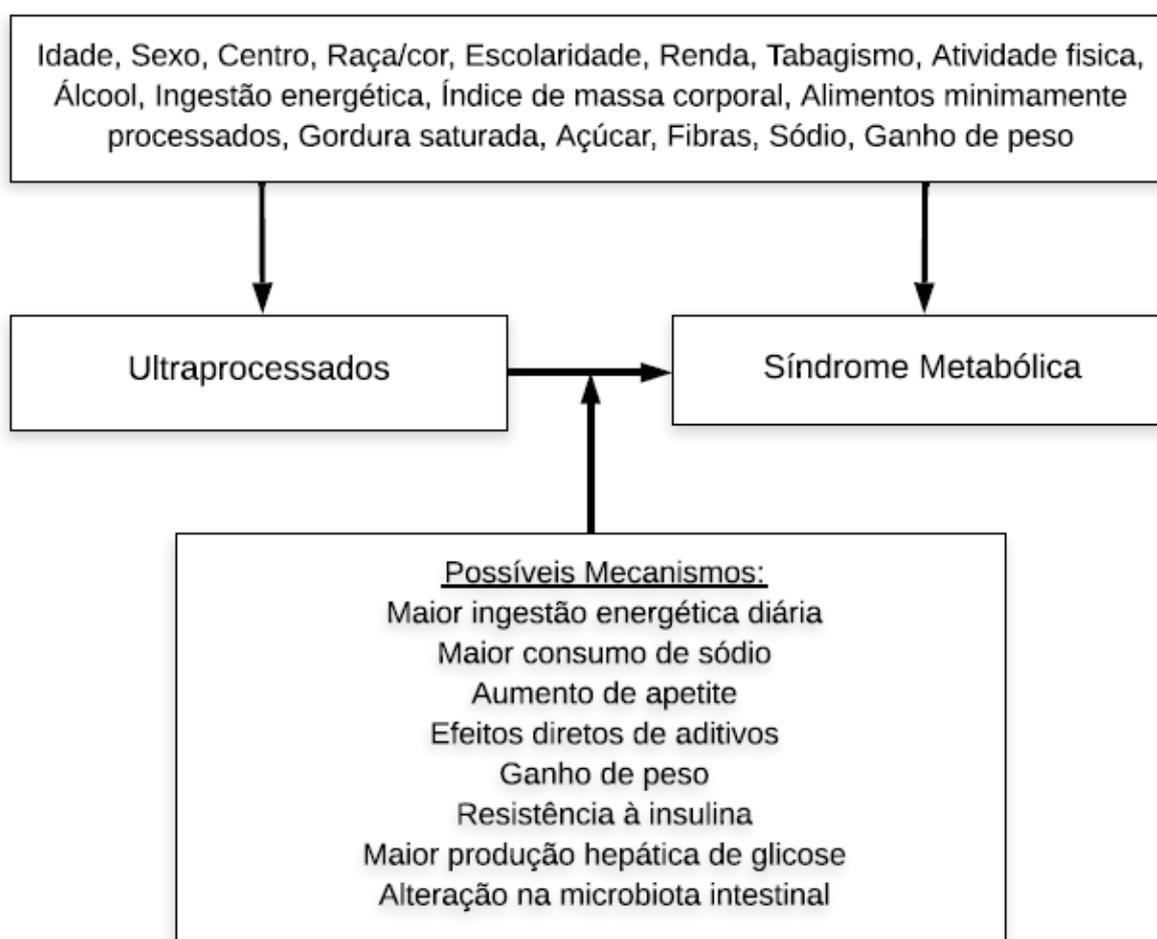


Figura 1. Modelo teórico para a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica.

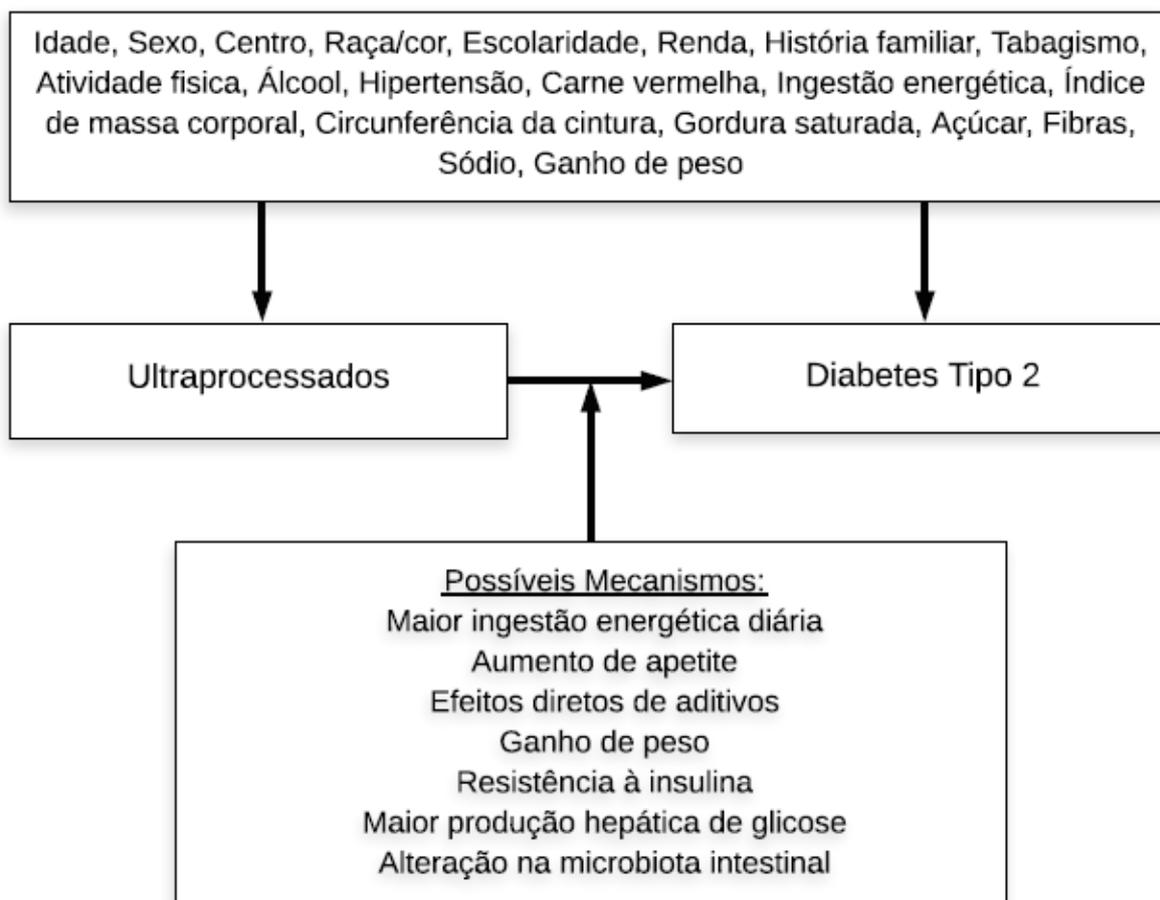


Figura 2. Modelo teórico para a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2.

4. MÉTODOS

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte prospectivo multicêntrico ocupacional delineado com o intuito de investigar doenças crônicas não transmissíveis e seus fatores de risco, mais especificamente diabetes e doenças cardiovasculares. Entre 2008 e 2010 foram recrutados 15105 participantes, funcionários públicos ativos ou aposentados, de 35 a 74 anos, de instituições públicas de ensino superior e pesquisa de seis estados brasileiros, locais onde situam-se os centros de investigação do estudo (Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul) (Aquino et al. 2012; Schmidt et al. 2015). Os participantes responderam a uma série de questionários e realizaram exames clínicos e laboratoriais (Aquino et al. 2012; Bensenor et al. 2013).

Entre 2012 e 2014, e 2017 e 2019 foram realizadas, respectivamente, as visitas 2 e 3 dos participantes aos centros de investigação, para novas entrevistas e exames. A entrevista anual de seguimento, por telefone, foi iniciada em 2009, com o intuito de acompanhar a saúde dos participantes e potenciais desfechos de interesse e óbito, que são posteriormente investigados. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e os comitês de ética de cada instituição aprovaram os protocolos de pesquisa para as visitas, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Aquino et al. 2012).

4.1 OBTENÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE

Os participantes responderam a questionários padronizados na linha de base do estudo para verificação de características sociodemográficas (idade, sexo, centro, raça/cor da pele, renda familiar, escolaridade), história médica pregressa, tabagismo, atividade física, consumo de álcool e uso de medicamentos (Aquino et al. 2012; Schmidt et al. 2013). Entre as medidas antropométricas, foram mensurados em jejum o peso, a circunferência da cintura e a altura, com posterior cálculo de índice de massa corporal (IMC). A pressão arterial em repouso foi medida três vezes em posição sentada, após descanso de 5 minutos, e foi utilizada a média entre as duas últimas medidas (Aquino et al. 2012)

A glicemia foi determinada pelo método enzimático de hexoquinase; o colesterol total, os triglicerídeos, o HDL colesterol e o LDL colesterol por métodos colorimétricos enzimáticos; e a hemoglobina glicada através de cromatografia líquida de alta pressão (Aquino et al. 2012; Fedeli et al. 2013).

4.2 OBTENÇÃO DE DADOS DE ALIMENTAÇÃO

Na linha de base do estudo foi aplicado um questionário de frequência alimentar (QFA), referente a alimentação dos participantes nos últimos 12 meses. O QFA do ELSA-Brasil é semiquantitativo, com 114 itens alimentares, e foi previamente validado (Molina et al. 2013).

Para cada item, obtivemos a frequência de consumo com oito opções de resposta (mais do que 3 vezes/dia, 2 a 3 vezes/dia, 1 vez/dia, 5 a 6 vezes/semana, 2 a 4 vezes/semana, 1 vez/semana, 1 a 3 vezes/mês e nunca/quase nunca) e a quantidade de porções padronizadas consumidas por vez. A quantidade de alimento consumida para cada item é calculada, em gramas/dia, através da multiplicação do número de porções pela gramatura da porção e por um peso atribuído a cada frequência (3 para mais do que 3 vezes/dia, 2 para 2 a 3 vezes/dia, 1 para 1 vez/dia, 0,8 para 5 a 6 vezes/semana, 0,4 para 2 a 4 vezes/semana, 0,1 para 1 vez/semana, 0,07 para 1 a 3 vezes/mês e 0 para nunca/quase nunca).

Para cada um dos itens, foi imputado o percentil 99 da quantidade de gramas/dia para participantes que possuíam um consumo superior a ele. Para a estimação da composição nutricional e do valor energético de cada item alimentar utilizamos o software da Universidade de Minnesota *Nutrition Data System for Research* (NDSR). O valor energético foi calculado através de uma regra de três básica, pela multiplicação da ingestão de cada alimento, em gramas/dia, pela energia do alimento em 100g, e dividido por 100g.

Alocamos cada um dos itens alimentares em um de três grupos, de acordo com a extensão e o propósito de seu processamento industrial, conforme a classificação NOVA (Monteiro et al. 2016): (i) alimentos *in natura* ou minimamente processados e ingredientes culinários; (ii) alimentos processados; e (iii) alimentos ultraprocessados. Os grupos 1 e 2 da classificação de Monteiro foram agrupados no grupo (i) pois o QFA do ELSA mensurou os alimentos minimamente processados e os ingredientes culinários conjuntamente, não sendo possível distingui-los. A quantidade de gramas/dia consumida de cada grupo foi calculada pela soma dos itens individuais, assim como a quantidade de kcal/dia.

O grupo (i) alimentos *in natura* ou minimamente processados e ingredientes culinários foi constituído pelos itens: arroz integral, arroz branco, aveia/cereais, farofa/cuscuz, farinha de mandioca/milho, polenta/angu/pirão, batata inglesa cozida, mandioca/outras, batata/outras fritas, laranja/tangerina, banana, mamão/papaia, maçã/pêra, melancia, melão, abacaxi, abacate, manga, uva, goiaba, morango, pêssego/outras, caqui/outras, salada de frutas c/ açúcar, salada de frutas s/ açúcar, alface, couve/espinafre refogada, repolho, chicória/outras crus, tomate, abóbora/moranga, abobrinha/chuchu/berinjela, vagem, quiabo, cebola, alho, cenoura,

beterraba, couve-flor, brócolis, milho verde, feijão, feijoada/fj tropeiro, lentilha/g. bico/ervilha, nozes/oleaginosas, ovo cozido, ovo frito/mexido, leite desnatado, leite semidesnatado, leite integral, leite de soja, manteiga, fígado/miúdos, bucho/dobradinha, carne de boi com osso, carne de boi sem osso, carne de porco, peito de frango/aves, frango frito (outras partes), frango cozido (outras partes), peixe cozido/assado, peixe frito, camarão/mariscos, caranguejo/siri, macarrão, pipoca, estrogonofe, comida baiana (vatapá), comida baiana (caruru), moqueca de peixe, comida japonesa (sushi), comida japonesa (sashimi), comida japonesa (yakisoba), sopa de legumes, mel/melado, café com açúcar, café sem açúcar, café com adoçante, suco natural com açúcar, suco natural sem açúcar, suco natural com adoçante, chá/mate com açúcar, chá/mate sem açúcar, chá/mate com adoçante, chimarrão, água de coco.

O grupo (ii) alimentos processados foi constituído por: pão francês, queijos brancos, queijos amarelos, bacon, sardinha/atum, cerveja, vinho tinto, vinho branco.

Por fim, o grupo (iii) alimentos ultraprocessados, foi composto pela soma dos itens: pão light, pão forma/torrado, pão doce/caseiro, pão integral, pão de queijo, bolo simples, bolo recheado, biscoito salgado, biscoito doce c/ recheio, biscoito doce s/ recheio, maionese light, maionese comum, iogurte light, iogurte normal, requeijão light, requeijão normal, margarina/creme vegetal, linguiça, hambúrguer (bife), frios light, presunto/outros, pizza, macarrão instantâneo, salgados assados, salgados fritos, acarajé, cachorro-quente, sopa instantânea, sorvete cremoso, picolé de frutas, caramelo/bala, gelatina, chocolate em pó, chocolate em barra, pudim/outros, doce de fruta/geléia, barra de cereais, refrigerante diet, refrigerante normal, suco industrializado com açúcar, suco industrializado sem açúcar, suco industrializado com adoçante, suco artificial com açúcar, suco artificial sem açúcar, suco artificial com adoçante, bebidas alcoólicas destiladas.

4.3 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica foi definida através da presença de pelo menos três dos cinco critérios: glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dl ou uso de medicação hipoglicêmica), triglicérides elevados (≥ 150 mg/dl ou uso de fibratos e/ou ácido nicotínico), HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres, ou uso de fibratos e/ou ácido nicotínico), pressão arterial elevada (pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou uso confirmado de medicação antihipertensiva) e obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, critérios para populações de descendência europeia) (Alberti et al. 2009). A síndrome metabólica

incidente nas visitas 2 e 3 foi considerada apenas entre os participantes que estavam livres da condição na linha de base do estudo.

4.4 DEFINIÇÃO DE DIABETES TIPO 2

O diabetes foi definido conforme a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: autorrelato de diagnóstico médico de diabetes na visita presencial; uso de medicamentos para diabetes nas últimas duas semanas; medidas laboratoriais (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia 2 horas após teste de tolerância oral ≥ 200 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq 6,5$ %); ou auto relato de diabetes em duas entrevistas anuais de seguimento com data posterior a última visita presencial (WHO 2006; ADA 2014). A incidência de diabetes foi considerada apenas entre os participantes que estavam livres de diabetes na linha de base do estudo.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise descritiva, os participantes foram classificados em quartis de consumo de ultraprocessados, divididos de acordo com total de gramas/dia da alimentação, com base nas respostas do QFA. As características sociodemográficas, econômicas, comportamentais e biológicas foram descritas com o uso de média/mediana e desvio padrão/intervalo interquartilico para variáveis quantitativas, e com frequências absolutas e porcentagens para as categóricas. Todas as variáveis de exposição, ajuste e desfecho estão apresentadas no **Quadro 2**. As **Figuras 3 e 4** mostram o modelo analítico desenvolvido seguindo diagramas DAG (*Directed Acyclic Graphs*).

A análise das associações entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 foi realizada com a regressão de Poisson com variância robusta, através da qual foram estimados riscos relativos e intervalos de confiança de 95%. A escolha da regressão de Poisson, ao invés dos riscos proporcionais de Cox, se dá pelo não atendimento da suposição da proporcionalidade dos riscos.

A exposição foi expressa de duas formas: contínua – considerando um incremento de 150 g/dia, aproximadamente o percentil 10 da amostra – e categorizada em quartis (em g/dia). Os modelos foram progressivamente ajustados, para cada desfecho, conforme as características consideradas confundidoras e/ou mediadoras da associação entre exposição e desfecho, com base na literatura sobre o assunto. *Splines* cúbicos restritos foram utilizados para avaliar a

suposição de linearidade para a exposição contínua e desfechos dicotômicos, com o uso da macro %RCS_Reg (Desquilbet and Mariotti 2010). Modelos com os *splines* também foram utilizados para investigar as associações dos ultraprocessados, de forma contínua, com os componentes da síndrome metabólica (cintura, glicemia, triglicérides, HDL colesterol, pressão arterial sistólica e diastólica), como desfechos contínuos.

Interações com idade, sexo, IMC, alteração de hábitos alimentares e status de pré-diabetes foram avaliadas, assim como a multicolinearidade entre as variáveis com o uso do VIF (*variance inflation fator*). Análises de sensibilidade foram conduzidas com o uso dos ultraprocessados em percentual do total de gramas/dia da alimentação, com a inclusão das bebidas naturais (café, suco natural e chá/mate) com adoçantes no grupo dos ultraprocessados (ao invés do grupo dos minimamente processados), e com a exclusão de participantes que realizaram cirurgia bariátrica durante o seguimento. As análises foram conduzidas com o pacote estatístico SAS Studio disponível na plataforma SAS Ondemand for Academics (https://www.sas.com/en_us/software/on-demand-for-academics.html).

Quadro 2. Variáveis em estudo

Variável	Categorias
De exposição	
Consumo de ultraprocessados (g/dia)	Incrementos de 150 g/dia nos modelos com exposição quantitativa Quartis do 1 ao 4, em g/dia (valores dos quartis são diferentes nos dois artigos, conforme amostras)
De desfecho	
Diabetes tipo 2	Não Sim
Síndrome metabólica	Não Sim
Covariáveis	
Idade (anos)	
Sexo	Masculino Feminino
Centro	São Paulo Rio de Janeiro Minas Gerais Espírito Santo Rio Grande do Sul Bahia
Raça/cor da pele	Preto Pardo Branco Asiático Indígena
Escolaridade	Fundamental incompleto Fundamental completo Médio completo Superior completo ou pós-graduação
Renda per capita (reais)	

Tabagismo	Nunca fumou Ex-fumante Fumante atual
Atividade física (METs/sem)	
Álcool (g)	
História familiar de diabetes	Não Sim
Hipertensão	Não Sim
IMC (kg/m ²)	
Ganho de peso (kg)	
Circunferência da cintura (cm)	
Ingestão energética diária (kcal)	
Consumo de alimentos minimamente processados e ingredientes culinários (g)	
Consumo de carnes vermelhas (g)	
Consumo de gordura saturada (g)	
Consumo de açúcar (g)	
Consumo de sódio (mg)	
Consumo de fibras (g)	

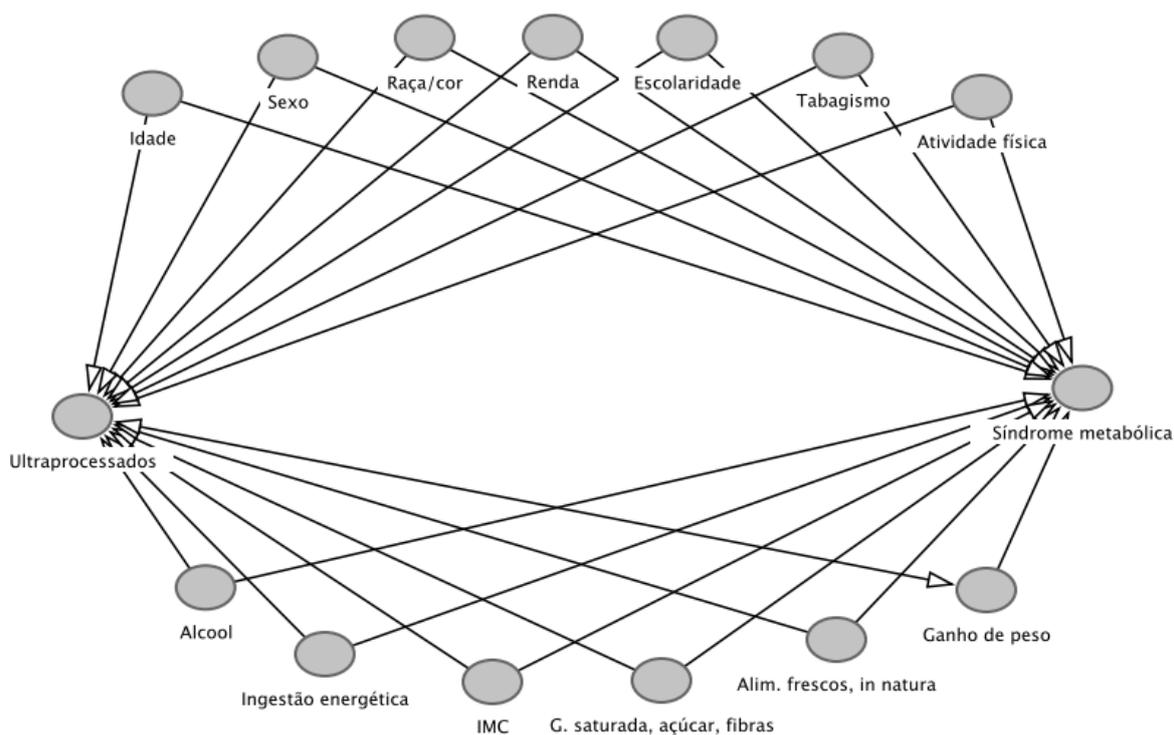


Figura 3. Gráfico acíclico direcionado (do inglês *Directed Acyclic Graphs*, DAGs) para a associação entre o consumo de ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica.

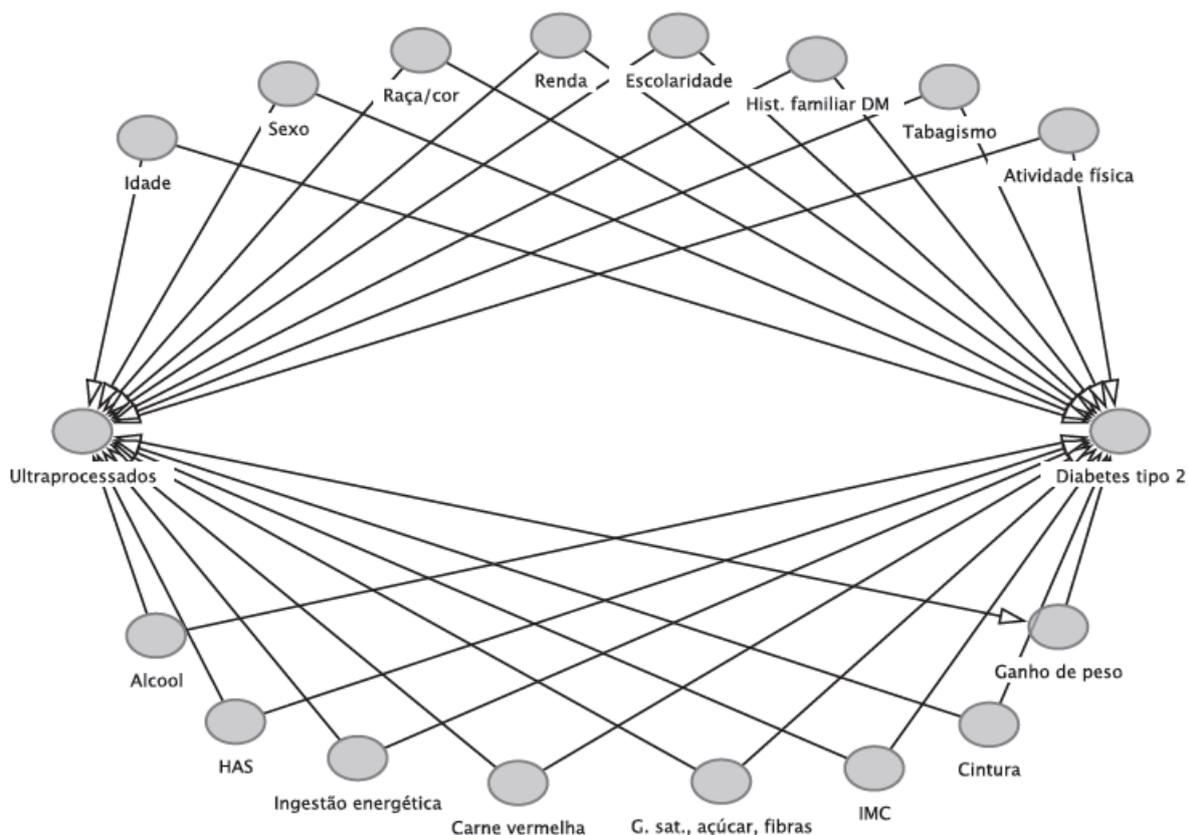


Figura 4. Gráfico acíclico direcionado (do inglês *Directed Acyclic Graphs*, DAGs) para a associação entre o consumo de ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelos comitês de ética de cada centro de pesquisa envolvido (Hospital Universitário-USP, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Saúde Coletiva da UFBA, UFMG, Centro de Ciências de Saúde da UFES, Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

REFERÊNCIAS

- ADA. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):14–80.
- Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med*. 2019 Apr 15;17(1).
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–53.
- Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(6):346–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.56>
- Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315–24.
- Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Obes* 2020 4410 [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2022 Feb 7];44(10):2080–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-020-00650-z>
- Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Cmaj*. 2017;189(28):E929–39.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med*. 1999;16(5):442–3.
- Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Jul 16];47(suppl 2):37–47. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/qVpPXvStMQPwF8fsGmhVyjv/?lang=en>

- Bhattacharyya S, O-Sullivan I, Katyal S, Unterman T, Tobacman JK. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Diabetologia*. 2012;55(1):194–203.
- Bohle LA, Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Gacesa R, Peters V, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut*. 2021;70(7):1287–98.
- Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):423–30.
- Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199–214.
- Bracco PA. Lifetime risk of developing diabetes and years of life lost among those with diabetes in Brazil. Vol. no prelo, *Journal of Global Health*. 2021.
- Bracco PA, Gregg EW, Rolka DB, Schmidt MI, Barreto SM, Lotufo PA, et al. A nationwide analysis of the excess death attributable to diabetes in Brazil. *J Glob Health*. 2020;10(1):1–10.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2014.
- CAISAN. Balanço das Ações do plano Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional – PLANSAN 2012-2015. Brasília, DF: MDS, Secretaria-Executiva da CAISAN. 2013.
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations.
- Canhada SL, Luft VC, Giatti L, Duncan BB, Chor D, Fonseca MDJMD, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr*. 2020;23(6):1076–86.
- De Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13(1).
- Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542–52.

- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* [Internet]. 2015a;519(7541):92–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14232>
- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* [Internet]. 2015b;519(7541):92–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14232>
- Colchero A, Popkin BM, Rivera JA, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h6704>
- Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the middle east: The national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1092–7.
- Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 2010;29(9):1037–57.
- De Deus Mendonça R, 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;104(5):1433–40.
- De Deus Mendonça R, Souza Lopes AC, 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*. 2017;30(4):358–66.
- Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VMDA, França EB, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: Findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):1–12.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9501):1415–28.
- Falbe J, Thompson HR, Becker CM, Rojas N, McCulloch CE, Madsen KA. Impact of the Berkeley Excise Tax on Sugar-Sweetened Beverage Consumption. *Am J Public Health* [Internet]. 2016;106:1865–71. Available from: <http://www.ajph.org>
- Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-

- processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct* [Internet]. 2016 May 18 [cited 2018 Jan 16];7(5):2338–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27125637>
- Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimente RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):63–71.
- Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(1):46–60.
- Fernández-Bergés D, Cabrera De León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: Prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and who proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(3):241–8.
- Feroe AG, Attanasio R, Scinicariello F. Acrolein metabolites, diabetes and insulin resistance. *Environ Res* [Internet]. 2016;148:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.03.015>
- De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494–7.
- Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2018 Feb 19];360:k322. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29444771>
- Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* [Internet]. 2018;361(June):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.k2234>
- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Biryukov S, Brauer M, Cercy K, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–724.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2018 Jan 4];377(1):13–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604169>
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National

- Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
- 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. 2021;30(1):67–77.
- Hirode G, Wong R. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526–8.
- Hu FB, Van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: The role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2001;44(7):805–17.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Dis Model Mech*. 2009;2(5–6):231–7.
- Hwang S, Lim JE, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1).
- IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: análise de consumo alimentar pessoal no Brasil [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2020a. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Pesquisa+de+Orçamentos+Familiars#0>
- IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde: atenção primária à saúde e informações antropométricas [Internet]. Rio de Janeiro : IBGE, 2020; 2020b. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>
- IBGE IB de G e E-. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. 2020c.
- IDF. International Diabetes Federation. Vol. 266, *The Lancet*. 2019.
- International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. IDF [Internet]. 2021;10 ed. Available from: www.diabetesatlas.org
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
- Juul F, Hemmingsson E. Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in Sweden between 1960 and 2010. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015;18(17):3096–107.

- Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980015000506
- Khosravipour M, Khosravipour H. The association between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and diabetes: A systematic review and meta-analysis study. *Chemosphere* [Internet]. 2020;247:125680. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125680>
- Lackland DT, Orchard TJ, Keil JE, Saunders DE, Wheeler FC, Adams-campbell LL, et al. Are race differences in the prevalence of hypertension explained by body mass and fat distribution? A survey in a biracial population. *Int J Epidemiol*. 1992;21(2):236–45.
- Latasa P, Louzada MLDC, Martinez Steele E, Monteiro CA. Added sugars and ultra-processed foods in Spanish households (1990–2010). *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Dec 26 [cited 2018 Feb 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29277837>
- 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* [Internet]. 2018;21(01):172–80. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S136898001700115X/type/journal_article
- Levy RB, Rauber F, Chang K, Louzada ML da C, Monteiro CA, Millett C, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.018>
- Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
- Llavero-Valero M, Escalada-San Martín J, Martínez-González MA, Basterra-Gortari FJ, de la Fuente-Arillaga C, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed foods and type-2 diabetes risk in the SUN project: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2817–24.
- Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2015a;49.
- Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica*.

- 2015b;49:1–11.
- Marrón-Ponce JA, Tolentino-Mayo L, Hernández-F M, Batis C. Trends in ultra-processed food purchases from 1984 to 2016 in Mexican households. *Nutrients*. 2019;11(1):1–15.
- Martínez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML da C, Moubarac J-C, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(3):e009892. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-009892>
- Martínez Steele E, Juul F, Neri D, Rauber F, Monteiro CA. Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2019;125(May):40–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.004>
- Martins APB, Levy RB, Claro RM, Moubarac JC, Monteiro CA. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Rev Saude Publica*. 2013a;47(4):1–10.
- Martins APB, Levy RB, Claro RM, Moubarac JC, Monteiro CA. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Rev Saude Publica*. 2013b;47(4):656–65.
- Matsuzawa Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: The Japanese experience. *Diabetes Metab Rev*. 1997;13(1):3–13.
- Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2019* [Internet]. *Vigitel Brasil 2019 : 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 . 2020*. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/27/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf>
- Ministerio de Salud Pública. *Guía Alimentaria para la Población Uruguaya* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-alimentaria-para-poblacion-uruguay>
- Molina MDCB, Benseñor IM, Cardoso L de O, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. [Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil]. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Jan 4];29(2):379–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459823>
- Monteiro C, Levy R, Claro R, De Castro I, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad saude publica / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2010;26(11):2039–49.

- Monteiro CA, Cannon G, Levy RB. NOVA. The star shines bright. *World Nutr.* 2016;7(1–3):28–38.
- Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada MLC, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936–41.
- Monteiro CA, Cannon G, Moubarac J-C, Martins APB, Martins CA, Garzillo J, et al. Dietary guidelines to nourish humanity and the planet in the twenty-first century. A blueprint from Brazil. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015 Sep 24 [cited 2018 Feb 8];18(13):2311–22. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980015002165
- Moore J, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 12];14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301314/>
- Moubarac J-C, Pan American Health Organization, World Health Organization. Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications [Internet]. Us1.1. 2015. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7699/9789275118641_eng.pdf
- Moubarac JC, 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.
- Moubarac JC, Claro RM, Baraldi LG, Levy RB, Martins APB, Cannon G, et al. International differences in cost and consumption of ready-to-consume food and drink products: United Kingdom and Brazil, 2008–2009. *Glob Public Health* [Internet]. 2013;8(7):845–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2013.796401>
- Murphy SP, Yates AA, Atkinson SA, Barr SI, Dwyer J. History of nutrition: The long road leading to the dietary reference intakes for the United States and Canada. *Adv Nutr.* 2016;7(1):157–68.
- Nardocci M, Polsky JY, Moubarac JC. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults. *Can J Public Heal.* 2021;112(3):421–9.
- Nasreddine L, Tamim H, Itani L, Nasrallah MP, Isma'eel H, Nakhoul NF, et al. A minimally processed dietary pattern is associated with lower odds of metabolic syndrome among Lebanese adults. *Public Health Nutr* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2018 Feb 12];21(01):160–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965534>

- Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9786):169–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
- Oliveira LVA, Dos Santos BNS, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in the Brazilian adult population. *Cienc e Saude Coletiva*. 2020;25(11):4269–80.
- Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal [Internet]. Ibge. 2019. Available from: <http://www.pns.icict.fiocruz.br/arquivos/Portaria.pdf>
- Popkin BM. The shift in stages of the nutrition transition in the developing world differs from past experiences! *Malays J Nutr*. 2002;8(1):109–24.
- Ramachandran A, Wan Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9712):408–18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60937-5)
- Ramires EKNM, de Menezes RCE, Longo-Silva G, Dos Santos TG, Marinho P de M, da Silveira JAC. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome among brazilian adult population: National health survey – 2013. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):455–66.
- Rancière F, Lyons JG, Loh VHY, Botton J, Galloway T, Wang T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: A systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2015;14(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-015-0036-5>
- Rauber F, Chang K, Vamos EP, da Costa Louzada ML, Monteiro CA, Millett C, et al. Ultra-processed food consumption and risk of obesity: a prospective cohort study of UK Biobank. *Eur J Nutr* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Nov 10];60(4):2169. Available from: [/pmc/articles/PMC8137628/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348137628/)
- Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, De Deus Mendonça R, De La Fuente-Arillaga C, Gómez-Donoso C, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*. 2019;365.
- Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TTK, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2400–9.
- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and

- territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(12).
- Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68–75.
- Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, de Souza Menezes GM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):105–12.
- Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M, Srour B, Hercberg S, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2019 Apr 17];179(4):490. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742202>
- Seok YJ, Her JY, Kim YG, Kim MY, Jeong SY, Kim MK, et al. Furan in thermally processed foods - A review. *Toxicol Res*. 2015;31(3):241–53.
- Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, Sartono E, Willems Van Dijk K, Rosendaal FR, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: A cross-sectional analysis of two population-based studies. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0503-1>
- Simmons AL, Schlezinger JJ, Corkey BE. What Are We Putting in Our Food That Is Making Us Fat? Food Additives, Contaminants, and Other Putative Contributors to Obesity. *Curr Obes Rep*. 2014;3(2):273–85.
- 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*. 2015;19(11):1990–2001.
- Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):283–91.
- Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;365.
- Stallings-Smith S, Mease A, Johnson TM, Arikawa AY. Exploring the association between polycyclic aromatic hydrocarbons and diabetes among adults in the United States.

- Environ Res [Internet]. 2018;166(February):588–94. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.041>
- Steele EM, Khandpur N, da Costa Louzada ML, Monteiro CA. Association between dietary contribution of ultra-processed foods and urinary concentrations of phthalates and bisphenol in a nationally representative sample of the US population aged 6 years and older. *PLoS One*. 2020;15(7 July):1–21.
- Stein AD, Obrutu OE, Behere R V., Yajnik CS. Developmental undernutrition, offspring obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(10):1773–8.
- Stojanoska MM, Milosevic N, Milic N, Abenavoli L. The influence of phthalates and bisphenol A on the obesity development and glucose metabolism disorders. *Endocrine* [Internet]. 2017;55(3):666–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1158-4>
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181–6.
- Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, Tobias DK, Heather Eliassen A, Franke AA, et al. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: A prospective investigation in the nurses' health study (NHS) and NHSII cohorts. *Environ Health Perspect*. 2014;122(6):616–23.
- Tavares LF, Fonseca SC, Garcia Rosa ML, Yokoo EM. Relationship between ultra-processed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. *Public Health Nutr*. 2012;15(1):82–7.
- Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: A meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29(1):115–28.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W V, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents [Internet]. Vol. 350, *N Engl J Med*. 2004. Available from: www.nejm.org
- WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. *WHO*. 2006;1(C):161–214.
- WHO. Fiscal policies for diet and the prevention of noncommunicable diseases. *WHO Reg Off Eur* [Internet]. 2015;(May):36. Available from:
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/fiscal-policies-diet-prevention/en/>
- WHO Global Report on Diabetes. *Global Report on Diabetes*. Isbn [Internet]. 2016;978:6–86.

Available from: https://scihub.si/https://apps.who.int/iris/handle/10665/204874%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMh_NVI_16.3_eng.pdf?sequence=1%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licenses

Willett WC, Mozaffarian D. Trans fats in cardiac and diabetes risk: An overview. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2007;1(1):16–23.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report 2018. 2018; Available from: dietandcancerreport.org

World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 2003;916:i–viii, 1–149, backcover. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12768890>

World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013.

Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12(6):295–300.

Zuo H, Shi Z, Hu X, Wu M, Guo Z, Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism* [Internet]. 2009;58(8):1102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.04.008>

ARTIGO 1

**Consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de síndrome metabólica no
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

*Ultra-processed Foods Consumption and Increased Risk of Metabolic Syndrome in Adults –
the ELSA-Brasil*

Scheine Canhada, doutoranda em Epidemiologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado a

Diabetes Care

ARTIGO 2

**Consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência de diabetes tipo 2 no Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Ultra-processed Foods Consumption and Type 2 Diabetes Incidence in ELSA-Brasil

Scheine Canhada, doutoranda em Epidemiologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado a

Diabetologia

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta tese apoiam a hipótese de que o consumo de alimentos ultraprocessados aumenta a incidência de síndrome metabólica e diabetes tipo 2. Nossos achados estão alinhados com o que foi encontrado em estudos transversais sobre a síndrome metabólica e longitudinais sobre o diabetes tipo 2.

1. Ao longo de oito anos de seguimento, os riscos relacionados ao consumo de ultraprocessados para ambos os desfechos são de cerca de 4-5% maiores para incrementos de 150 g/dia (equivalente a 10% do consumo de nossas amostras), e de 19-22% para extremos na distribuição de ultraprocessados (para a síndrome metabólica: > 552 g/dia de consumo no quarto quartil e < 234 g/dia no primeiro quartil; para o diabetes tipo 2: > 566 g/ dia para o quarto quartil e < 236 g/d para o primeiro quartil).
2. Considerando o consumo crescente de ultraprocessados ao longo dos últimos trinta anos, o impacto populacional dessas associações tenderá a aumentar. Isso é preocupante, especialmente para países de baixa e média renda, com consumo mais recente de ultraprocessados e onde casos de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 tendem a aumentar, gerando maior carga de doença e ônus aos serviços de saúde e a sociedade.

Para a síndrome metabólica, nosso estudo é o primeiro relato longitudinal sobre a questão, contribuindo assim para minimizar a possibilidade de causalidade reversa. Para o diabetes tipo 2, nosso estudo é o primeiro a ser realizado no contexto brasileiro, onde a participação dos ultraprocessados ainda não é considerada alta, cerca de 20%. É também o primeiro a ser realizado em país de média ou baixa renda. Os três estudos de coorte publicados são recentes e todos foram realizados em países de alta renda (Espanha, França e Reino Unido). Nosso estudo encontrou associações discretamente menores, o que precisa ser confirmado em outros estudos de contextos semelhantes.

Algumas considerações finais podem ser traçadas a partir dessas conclusões.

Primeiro, estudos prévios mostram que o processamento industrial tem moldado o sistema alimentar atual e influenciado diretamente os padrões alimentares das populações, além de seus estados de saúde e doença. As grandes empresas multinacionais do setor de alimentos, que detêm amplo poder econômico, elaboram fortes estratégias de *marketing* e publicidade para vender seus produtos, influenciando as percepções e as preferências dos indivíduos. Em meio à grande quantidade de informação sobre alimentação veiculada na mídia, jovens e adolescentes

são particularmente suscetíveis a esse tipo de abordagem, que estimula um hiper consumo inconsciente. O que foi visto nos últimos anos é reflexo disso, com os alimentos frescos, *in natura* e minimamente processados – a ‘comida de verdade’ – sendo substituídos por produtos ultraprocessados, e novos hábitos – não saudáveis – sendo criados.

Segundo, existem muitas razões para evitarmos o consumo de ultraprocessados, incluindo sua pobre qualidade nutricional, alta densidade energética, alto índice glicêmico, altas quantidades de açúcar, gorduras saturadas e trans, sódio, e baixas quantidades de fibras, vitaminas e minerais. Os ultraprocessados, produzidos atualmente em largas escalas, tem impactos danosos não apenas sobre o indivíduo, mas também sobre os ambientes e economias locais, e não são considerados sustentáveis nos níveis cultural, social, econômico e ambiental. Em adultos, o consumo de ultraprocessados já foi positivamente associado com sobrepeso e obesidade, ganho de peso, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares, doença coronariana, doenças cerebrovasculares, câncer, síndrome do intestino irritável, depressão e mortalidade.

Terceiro, nosso estudo apoia que os efeitos maléficos observados do consumo de ultraprocessados em uma série de desfechos em saúde tem relação especialmente com o processamento industrial, e não apenas com nutrientes ou ingredientes isolados.

Quarto, vários fatores têm sido propostos para explicar a natureza da associação entre o consumo de ultraprocessados e os desfechos de síndrome metabólica e diabetes, entre eles: o pobre perfil nutricional dos produtos e sua substituição aos alimentos frescos (que tem perfil mais condizente com uma boa saúde); a alta carga glicêmica e a redução na sinalização cerebral de saciedade (decorrente dos componentes físicos serem alterados no processamento industrial); os potenciais carcinógenos formados pelas altas temperaturas; os compostos gerados pelo contato prolongado com as embalagens plásticas; os aditivos que podem alterar a flora intestinal e incitar respostas inflamatórias. Nesse sentido, é importante destacar que a maioria dos estudos fazem ajustes para a qualidade da dieta, e mesmo assim ainda existe associação entre os UPF e os desfechos analisados. Portanto, ainda há uma lacuna de informação quanto aos mecanismos envolvidos, sendo necessários mais estudos para elucidação dessas questões, especialmente sobre o papel dos aditivos químicos e compostos formados pelo processamento.

A pergunta mais importante é “como controlar essa situação?” A alimentação é uma necessidade básica e seu direito está garantido em lei. O setor público de saúde pode adotar medidas estratégicas com o intuito de promover a saúde da população, como: monitoramento de publicidades e propagandas sobre alimentos, especialmente em relação aos que tem grandes

quantidades de energia, gorduras e açúcares; criação de programas sociais de apoio a alimentação adequada e atividade física em ambientes públicos; promoção da rotulagem nutricional; promoção da disponibilidade e do acesso a alimentos ricos em nutrientes, como os orgânicos e os provenientes da agricultura familiar; prevenção de obesidade, entre outras. Um das ações mais encontradas – e controversas – na literatura é a taxação econômica de produtos, com alguns exemplos bem sucedidos na taxação de bebidas açucaradas. Uma empresa que teve seu alimento taxado pode considerar a reformulação do produto, com um perfil nutricional mais saudável, o que beneficiaria produtores e consumidores.

Em suma, fornecemos evidências de que o consumo de ultraprocessados está associado a incidência de síndrome metabólica e diabetes tipo 2, especificamente em uma amostra brasileira. Nosso estudo reforça as estratégias, como aquelas previstas pelo Guia Alimentar para a População Brasileira, de 2014, com o objetivo de estabelecer futuras ações e políticas populacionais, visto que essas doenças matam. Nosso país teve iniciativas de programas de saúde nutricional, mas falhas ao longo do caminho não permitiram que esses programas atingissem seus objetivos. O Brasil encontra-se em sexto lugar em ranqueamento de países com os maiores números de pessoas com diabetes no mundo. Reconhecer a situação seria o primeiro passo rumo a mudança. A situação está reconhecida. O próximo passo é que o poder público aja através de políticas voltadas para a saúde da população.

ANEXOS



Fis. nº 99/0
 Rubrica [assinatura]

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo(a)}. S^{ra(a)}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Superintendência

Hospital Universitário da USP

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

Prezado(a) Senhor(a)

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

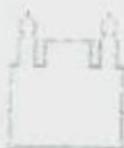
Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulini da Costa

Coordenadora

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



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

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"

Protocolo CEP: 343/06

Pesquisador Responsável: Dora Chor

Instituição: ENSP

Deliberação: APROVADO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

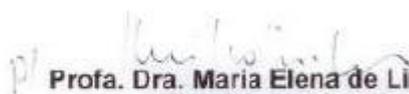
Parecer nº. ETIC 186/06

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

DECISÃO

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

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


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



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

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

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

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

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**", bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 261 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APRÓVOU** o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006,

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

Atenciosamente,


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

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1458 - Maruípe - Vitória - ES - CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

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

Projeto: 06-194

Versão do Projeto: 15/05/2006

Versão do TCLE: 15/05/2006

Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT

ALVARO VIGO

BRUCE BARTOLOW DUNCAN

FLAVIO DANNI FUCHS

MURILO FOPPA

SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS

SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

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

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



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

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

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

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

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

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

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