

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Fernanda Marcelina Silva

**CONSUMO DE LATICÍNIOS E ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E RISCO DE
MORTE: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Belo Horizonte
2022

Fernanda Marcelina Silva

CONSUMO DE LATICÍNIOS E ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E RISCO DE MORTE: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Sandhi Maria Barreto

Co-orientadora: Profa. Dra. Luana Giatti Gonçalves

Área de concentração: Saúde Pública

Belo Horizonte
2022

SI586c Silva, Fernanda Marcelina.
Consumo de laticínios e alimentos ultraprocessados e risco de morte [recursos eletrônicos]; resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). / Fernanda Marcelina Silva. - - Belo Horizonte: 2022.
112f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Sandhi Maria Barreto.
Coorientador (a): Luana Giatti Gonçalves.
Área de concentração: Saúde Pública.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ingestão de Alimentos. 2. Laticínios. 3. Alimentos Ultraprocessados. 4. Inflamação. 5. Doenças não Transmissíveis. 6. Doenças Cardiovasculares. 7. Mortalidade. 8. Estudos Longitudinais. 9. Dissertação Acadêmica. I. Barreto, Sandhi Maria. II. Gonçalves, Luana Giatti. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WA 400

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
**ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA
FERNANDA MARCELINA SILVA**

Às 14:00 horas do dia 26 de maio de 2022, através de transmissão por videoconferência pela Plataforma lifesize, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **FERNANDA MARCELINA SILVA**. A presidência da sessão coube a **Prof(a). Sandhi Maria Barreto (UFMG)- Orientadora**. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof(a). Luana Giatti Goncalves- Coorientadora (UFMG), Prof(a). Maria de Jesus Mendes da Fonseca (Fundação Oswaldo Cruz), Prof(a). Rodrigo Citton Padilha dos Reis (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Prof(a). Rosa Weiss Telles (UFMG), Prof(a). Rafael Moreira Claro (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: "**CONSUMO DE LATICÍNIOS E ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS E RISCO DE MORTE: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **aprovada a Tese de Doutorado**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, será assinada pela Comissão Examinadora.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof(a). Sandhi Maria Barreto (UFMG)- Orientadora.

Prof(a). Luana Giatti Goncalves- Coorientadora (UFMG)

Prof(a). Maria de Jesus Mendes da Fonseca (Fundação Oswaldo Cruz)

Prof(a). Rodrigo Citton Padilha dos Reis (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof(a). Rosa Weiss Telles (UFMG)

Prof(a)Rafael Moreira Claro (UFMG)

Belo Horizonte, 24 de maio de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Citton Padilha dos Reis, Usuário Externo**, em 27/05/2022, às 14:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luana Giatti Goncalves, Professora do Magistério Superior**, em 30/05/2022, às 07:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandhi Maria Barreto, Presidente de comissão**, em 30/05/2022, às 16:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Rafael Moreira Claro, Professor do Magistério Superior**,



em 31/05/2022, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria de Jesus Mendes da Fonseca, Usuária Externa**, em 09/06/2022, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosa Weiss Telles, Professora do Magistério Superior**, em 21/06/2022, às 13:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1477561** e o código CRC **5E4A1241**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretor

Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Raphael Augusto Teixeira de Aguiar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Profa. Alaneir de Fátima Santos

Subcoordenadora

Profa. Lidyane do Valle Camelo

Colegiado

Alaneir de Fátima dos Santos

Déborah Carvalho Malta

Ilka Afonso Reis

Lidyane do Valle Camelo

Luana Giatti Gonçalves

Sandhi Maria Barreto

Fabiana Martins (Representante discente Titular)

Priscila Souza (Representante discente Suplente)

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha vida e por ser meu guia.

Às professoras Sandhi Maria Barreto e Luana Giatti Gonçalves, pela orientação, apoio, paciência e confiança depositada em mim. Obrigada por compartilharem ensinamentos e experiências fundamentais para o meu crescimento acadêmico.

Aos professores Maria de Fátima Diniz, Luisa Brant, Álvaro Vigo e Carolina Coelho pelo apoio e disponibilidade.

Aos participantes do ELSA-Brasil e a toda a equipe ELSA, em especial a Clesiane, pelo apoio e pelos bons momentos compartilhados.

Aos amigos e colegas da Pós-graduação, em especial Luciene, Tamiris, Sara, Jôsi, Etna, Júlia e Amanda, pelos bons momentos e pela troca de conhecimentos ao longo desses anos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública por todos os ensinamentos e experiências compartilhados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de doutorado.

Às secretárias do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, pelas orientações e disponibilidade.

A minha família, em especial a minha mãe e aos meus irmãos, pelo apoio, paciência, compreensão e incentivo.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio e carinho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são responsáveis por mais da metade do total de óbitos no país, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) a principal causa de morte. Dentre os fatores de risco mais frequentes para o desenvolvimento e progressão das DCNT está a dieta, desempenhando um papel importante na modulação da inflamação. Estudos têm mostrado um efeito benéfico para a saúde cardiovascular associada ao consumo de leite e seus derivados, enquanto o consumo de alimentos ultraprocessados tem sido associado com efeito nocivo à saúde, incluindo um pior perfil de risco cardiometabólico e maior risco de morte. Entretanto, persistem algumas inconsistências nos estudos sobre o tema. Além disso, a maioria dos estudos são em países de alta renda e com diferentes padrões alimentares e risco cardiovascular basal. **OBJETIVOS:** Investigar se o consumo de laticínios e de alimentos ultraprocessados está associado com risco de morte por todas as causas, por DCV e/ou por DCNT entre os participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) em 8 anos de seguimento. **MÉTODOS:** O consumo alimentar foi obtido por meio de um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo com 114 itens alimentares aplicado na linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil. No artigo 1, investigou-se se o maior consumo de laticínios totais e seus subgrupos (alto e baixo teor de gordura, fermentados, leite), ajustado por calorias totais segundo o método residual e dividido em quartis sexo-específicos, estaria associado com um menor risco de morte por DCV e com reduções nos níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) entre a primeira (2008-2010) e a segunda onda (2012-2014) do estudo. No artigo 2, investigou-se se o percentual de contribuição de alimentos ultraprocessados, em gramas/dia (g/d), sobre o total de alimentos e bebidas ingeridos estaria associado com um maior risco de morte por todas as causas, por DCNT e por DCV. Em ambos os artigos foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox para as análises de mortalidade e considerados ajustes por confundidores da linha de base. Já para as análises de mudanças nos níveis de PCR-us, utilizou-se modelos lineares de efeitos mistos. Os óbitos foram identificados por meio de ligações anuais de seguimento, investigações em prontuários hospitalares, declaração de óbito e pareamento com a base de mortalidade do Ministério da Saúde. Os óbitos ocorridos no primeiro ano de seguimento foram excluídos. Todos os participantes foram acompanhados até a data da morte, perda de seguimento ou fim do estudo (31/12/2018), o que ocorreu primeiro. **RESULTADOS:** Resultados do artigo 1 mostram que os indivíduos do 3º (HR: 0,38; IC95%: 0,15–0,99) e 4º (HR: 0,36; IC95%: 0,14–0,94) quartis de consumo de laticínios totais apresentaram menores riscos de morte por DCV quando comparados aos indivíduos do 1º

quartil, após 8 anos de seguimento e ajustes por confundidores. Efeito benéfico também foi observado para indivíduos do 4º quartil (HR: 0,34; IC95%: 0,14-0,86) de consumo de leite total e do 2º quartil (HR: 0,30; IC95%: 0,10-0,92) de consumo de laticínios com alto teor de gordura. Nenhuma associação foi observada entre laticínios com baixo teor de gordura ou fermentados e mortalidade cardiovascular. Adicionalmente, o consumo de laticínios totais e seus subgrupos não esteve associado com mudanças nos níveis de PCR-us após 4 anos de seguimento. Já os resultados do artigo 2 mostraram que, após ajustes por confundidores, o incremento de 10% na proporção de alimentos ultraprocessados na dieta esteve associado com risco 12% maior de morte por todas as causas (IC95%: 1,02-1,22) e por DCNT (IC95%: 1,02-1,24). Entretanto, nenhuma associação foi observada entre consumo de alimentos ultraprocessados e mortalidade cardiovascular. **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo mostraram que o consumo de laticínios totais e leite total esteve associado com menor risco de morte por DCV, enquanto o consumo de alimentos ultraprocessados esteve associado com maior risco de morte por todas as causas e por DCNT. Esses achados reforçam a necessidade de políticas públicas mais rigorosas, que incentivem o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e desestimulem o consumo de alimentos ultraprocessados, como forma de controle das DCNT e do risco de morte associado a essas causas.

Palavras-chave: Consumo Alimentar. Laticínios. Alimentos Ultraprocessados. Inflamação. Doenças não Transmissíveis. Doenças Cardiovasculares. Mortalidade. Estudos Longitudinais.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Noncommunicable diseases (NCDs) are responsible for more than half of all deaths in Brazil, with cardiovascular disease (CVDs) being the leading cause of death. Diet is the main risk factor for the development of NCDs and plays an essential role in modulating inflammation. Some studies indicate a beneficial effect of dairy products consumption on the risk of cardiovascular death, while consumption of ultra-processed foods has been associated with adverse health effects, including a worse cardiometabolic risk profile and increased risk of death. However, there are still some inconsistent results. In addition, most studies were developed in high-income countries with different dietary patterns. **OBJECTIVES:** To investigate whether the consumption of dairy products and ultra-processed foods is associated with the risk of death from all causes, CVDs and/or NCDs among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), after 8 years of follow-up. **METHODS:** Food consumption was obtained through a semi-quantitative food frequency questionnaire with 114 food items applied at baseline (2008-2010) of ELSA-Brasil. In article 1, we investigated whether the higher consumption of total dairy products and its subgroups (full-fat and low-fat, fermented, and milk), adjusted by total calories according to the residual method and divided into sex-specific quartiles, would be associated with a lower risk of death from CVDs and with reductions in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels between the first (2008-2010) and second (2012-2014) wave of the study. In article 2, we investigated whether the contribution of ultra-processed foods, in grams/day, on the total dietary consumption would be associated with a higher risk of death from all causes, NCDs and CVDs. In both articles, Cox proportional hazards models were used for mortality analyses and adjustments for baseline confounders were considered. Linear mixed-effect models were used for the analysis of longitudinal changes in hs-CRP levels. Mortality data were obtained through annual follow-up calls and investigations of hospital records and deaths from NCDs and CVDs identified. Deaths in the first year of follow up were not included in the analysis. All participants were followed-up from the first year of the cohort until the date of death, loss to follow-up, or end of the study (12/31/2018), whichever occurred first. **RESULTS:** Results from article 1 indicated that, after adjustment for confounding factors, individuals in the 3rd (HR: 0.38; 95% CI: 0.15–0.99) and 4th (HR: 0.36; 95% CI: 0.14-0.94) quartiles of total dairy consumption had lower risk of death from CVDs when compared to individuals in the 1st quartile, after 8 years of follow-up. A beneficial effect was also observed for individuals in the 4th quartile (HR: 0.34; 95% CI: 0.14-0.86) of milk consumption and the 2nd quartile (HR: 0.30; 95% CI: 0.10-0.92) of full-fat dairy

consumption. However, no association was observed between low-fat or fermented dairy products and cardiovascular mortality. Additionally, total dairy products and their subgroups were not associated with changes in hs-CRP levels after 4 years of follow-up. The results of article 2 showed that, after adjustments, a 10% increase in the proportion of ultra-processed foods in the diet was associated with a 12% higher risk of death from all causes (HR: 1.12; 95% CI: 1.02-1.22) and NCDs (HR: 1.12; 95 CI%: 1.02-1.24). However, no association was observed between consumption of ultra-processed foods and cardiovascular mortality. **CONCLUSION:** The consumption of total dairy products and milk was associated with a lower risk of death from CVDs, while consumption of ultra-processed foods was associated with an increased risk of death from all causes and NCDs. These findings reinforce the need for stricter public policies that encourage the consumption of fresh and minimally processed foods and discourage the consumption of ultra-processed foods, in an attempt to control NCDs and the risk of death associated with these causes.

Key-words: Food Consumption. Dairy Products. Ultra-processed food. Inflammation. Noncommunicable Diseases. Cardiovascular Diseases. Mortality. Longitudinal Studies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação de alimentos segundo a NOVA	39
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID-10	Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças
DALY	Disability Adjusted Life Years
DANT	Doenças e agravos não transmissíveis
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DRECE	Diet and Risk of Cardiovascular Diseases in Spain
DRI	Dietary Reference Intakes
ELSA-BRASIL	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ENRICA	Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EUA	Estados Unidos da América
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
G	Gramas
GBD	Global Burden Diseases
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
II	Intervalo de Incerteza
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
Kg	Quilogramas
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
ml	Mililitros
NDSR	Nutrition Data System for Research
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NUPENS	Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde

PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C-reativa ultrasensível
PeNSE	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar
PIB	Produto Interno Bruto
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POF	Pesquisas de Orçamentos Familiares
PURE	Prospective Urban Rural Epidemiology
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUN	Seguimiento Universidad de Navarra
SUS	Sistema Único de Saúde
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	Universidade de São Paulo
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	16
2	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	17
2.1	Doenças crônicas não transmissíveis	18
2.2	Doenças cardiovasculares	20
2.2.1	Morbimortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil	20
2.2.2	Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: prevalências e tendências	22
2.2.3	Exposição a fatores de risco cardiovasculares e a inflamação.....	23
2.2.3.1	<i>Proteína C-reativa e as doenças cardiovasculares</i>	<i>24</i>
2.3	Consumo alimentar e sua relação com as doenças crônicas não transmissíveis	25
2.4	O consumo de laticínios no Brasil e no mundo	27
2.4.1	A participação dos laticínios na dieta dos brasileiros	29
2.4.2	Consumo de laticínios e saúde cardiometabólica	30
2.4.2.1	<i>Consumo de laticínios e doenças crônicas não transmissíveis: mecanismos explicativos</i>	<i>33</i>
2.5	Consumo de alimentos ultraprocessados: um panorama global	35
2.5.1	Classificação de alimentos segundo o grau de processamento: NOVA	37
2.5.2	Consumo de alimentos ultraprocessados e doenças crônicas não transmissíveis	41
2.5.2.1	<i>Consumo de alimentos ultraprocessados e qualidade da dieta</i>	<i>44</i>
2.5.2.2	<i>Consumo de alimentos ultraprocessados e doenças crônicas não transmissíveis: mecanismos explicativos</i>	<i>46</i>
2.6	Justificativa	47
3	OBJETIVOS	49
3.1	Objetivo geral	49
3.2	Objetivos específicos	49
4	MÉTODOS	50
4.1	População de estudo	50
4.1.1	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-BRASIL)	50
4.2	Variáveis do estudo	51

4.2.1	Consumo alimentar no ELSA-Brasil	51
4.2.1.1	<i>Consumo de laticínios totais e seus subgrupos</i>	51
4.2.1.2	<i>Consumo de alimentos ultraprocessados</i>	52
4.2.2	Marcadores inflamatórios no ELSA-Brasil	53
4.2.2.1	<i>Proteína C-reativa</i>	53
4.2.3	Óbitos por todas as causas, por doenças crônicas não transmissíveis e por doenças cardiovasculares no ELSA-Brasil	53
4.2.4	Variáveis de ajuste	54
4.3	Análise estatística	55
5	RESULTADOS	57
5.1	Artigo de resultados 1	57
5.2	Artigo de resultados 2	69
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
	REFERÊNCIAS	91
	ANEXOS	106

1 APRESENTAÇÃO

Este volume de tese está inserido na linha de pesquisa Epidemiologia das Doenças e Agravos Não Transmissíveis, do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais. Esta tese integra um estudo maior, intitulado Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. O objetivo principal do ELSA-Brasil é investigar os determinantes sociais, contextuais, comportamentais e biológicos da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, em particular das doenças cardiovasculares e do diabetes (AQUINO *et al.*, 2012).

Esta tese preenche o requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Saúde Pública e está apresentada no formato de dois artigos científicos originais, contemplando os seguintes itens:

1. Considerações iniciais: apresentação da revisão de literatura e justificativa para a realização da tese;
2. Objetivos da tese: apresentação do objetivo geral e dos objetivos específicos;
3. Métodos: apresentação da população de estudo, variáveis de estudo e análise estatística;
4. Resultados: apresentação de dois artigos que respondem aos objetivos específicos desta tese;
4. Considerações finais: discussão de aspectos relevantes do estudo e suas contribuições para a saúde pública;
5. Anexos: aprovação do projeto ELSA-Brasil pelos comitês de ética das instituições participantes do estudo.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade e são responsáveis pela maior carga de morbimortalidade no mundo (MALTA *et al.*, 2020). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 70% de todas as mortes são atribuídas às DCNT, sendo essas doenças responsáveis por 75% das mortes prematuras em adultos (30 a 69 anos) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018) e também pela perda de qualidade de vida, limitações e incapacidades, além de afetarem o desenvolvimento econômico e social dos países (OLIVEIRA *et al.*, 2020). De acordo com dados do estudo de Carga Global de Doenças (GBD), em 2017, as DCNT contribuíram com 62% do total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*disability adjusted life years – DALY*) (MURRAY *et al.*, 2018).

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morte por DCNT e são responsáveis por 17,9 milhões de mortes ao ano, o que corresponde a 44% das mortes por DCNT e a 31% de todas as mortes em nível global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Os países de média e baixa renda são os mais afetados, uma vez que mais de 75% das mortes por DCV ocorrem nesses países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). Acredita-se que em 2030 aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão por DCV, principalmente por doença coronariana e acidente vascular cerebral, e as perspectivas são de que essas doenças continuem sendo as causas de morte mais importantes no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017b).

Essa situação se repete no Brasil, sendo 72% das mortes decorrentes das DCNT e 30% devidas as DCV, essas doenças são responsáveis também por elevada carga de morbidade (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Este cenário é fruto de mudanças importantes no perfil da população e de seu adoecimento ocorridas a partir de meados do século XX no país, resultando no aumento da expectativa de vida e na substituição gradual das doenças infecciosas e parasitárias por DCNT (DUARTE; BARRETO, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2016; VASCONCELOS; GOMES, 2012). O aumento da expectativa de vida culminou em um maior tempo de exposição aos fatores de risco relacionados às DCNT, como a dieta inadequada, fazendo dessas doenças umas das principais preocupações em saúde pública associadas à desigualdade em saúde (MASSA; DUARTE; CHIAVEGATTO FILHO, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020; VASCONCELOS; GOMES, 2012).

2.1 Doenças crônicas não transmissíveis

O termo DCNT refere-se a um grupo de condições, dentre elas infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial, câncer, doenças respiratórias crônicas, *diabetes mellitus* e outras, caracterizadas por longo período de indução e latência e por prejuízos progressivos de longo prazo para saúde e qualidade de vida. Essas doenças resultam da combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais, aumentam com o envelhecimento e atingem desproporcionalmente as populações socialmente mais vulneráveis (BRASIL, 2021b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

As DCNT são responsáveis por elevada carga de doença no país, com impacto substancial sobre as internações hospitalares, demandando tratamento e cuidado prolongados, além de onerar os indivíduos, suas famílias e o sistema de saúde (BRASIL, 2011). Em 2012, as DCNT foram responsáveis por 49,2% das internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo as DCV uma das causas de internações mais frequentes (SANTOS *et al.*, 2015). As DCNT levam a perda de qualidade de vida – com alto grau de limitação nas atividades instrumentais e da vida diárias – e de produtividade no trabalho, resultando em importante perda econômica para o país. Devido ao seu custo elevado e prolongado, elas tendem a reduzir o poder de consumo das famílias relativo a outras necessidades básicas, como moradia, educação e alimentação (BRASIL, 2011).

As DCNT são responsáveis ainda por mais da metade do total de mortes no país, sendo as doenças cardiovasculares, cânceres, doenças respiratórias crônicas e *diabetes mellitus* as quatro principais causas de mortes por DCNT no Brasil. Em 2019, foram registrados 738.371 óbitos por DCNT, sendo que 41,8% (n = 308.511) ocorreram prematuramente. A mortalidade prematura por DCNT é maior entre os homens quando comparados as mulheres, como observado na maioria dos países (BRASIL, 2021b). E, apesar da redução do número de óbitos prematuros no total de óbitos por DCNT no período de 2000 a 2019 (47,4% para 41,8%), esse percentual ainda é elevado quando comparado a outros países, especialmente os de renda alta (BRASIL, 2021b).

Vale destacar que as mortes prematuras estão relacionadas, em sua maioria, a maior exposição a fatores de risco modificáveis, como alimentação inadequada, sedentarismo, tabagismo, consumo excessivo de álcool, dentre outros (BRASIL, 2021b). No Brasil, os fatores de risco modificáveis são monitorados desde 2003 por meio de um sistema de inquéritos (domiciliares, telefônicos e escolares), dentre eles a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a

Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) e a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) (BRASIL, 2011).

Devido ao crescimento e abrangência global das DCNT, em 2011, a Organização das Nações Unidas (ONU) convocou uma Reunião de Alto Nível sobre o tema das DCNT para que os países assumissem compromissos no enfrentamento dessas doenças. Tais compromissos se materializaram, em 2013, no Plano de Ação Global de DCNT, sendo definidas metas para a redução das DCNT e seus fatores de risco, incluindo a redução da mortalidade por DCNT em 25% entre 2015 e 2025 (MALTA *et al.*, 2017a; MALTA *et al.*, 2019). Posteriormente, em 2015, como parte do processo de criação de uma agenda que substituiria os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), foram lançados os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), contendo 17 objetivos e 169 metas a serem alcançadas até 2030 (BRASIL, 2021b; ROMA, 2019). A ONU proclamou ainda a Década de Ação das Nações Unidas para a Nutrição (2016-2025), com objetivo de acabar com a fome e erradicar a desnutrição em todas as suas formas, além de reduzir a carga de DCNT relacionada à dieta, reafirmando assim alguns dos compromissos da Agenda 2030 (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2016). O Brasil foi o primeiro país a firmar compromissos no contexto da Década de Nutrição (BORTOLINI *et al.*, 2020).

Em resposta ao novo pacto mundial para alcance dos ODS, o Ministério da Saúde elaborou um novo documento, reafirmando e ampliando as propostas para o enfrentamento das DCNT no Brasil. O novo Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil, 2021-2030, reforça a prevenção dos fatores de risco das doenças e agravos não transmissíveis (DANT) e a promoção da saúde da população com intuito de eliminar as desigualdades em saúde no país (BRASIL, 2021b).

Por fim, embora tenham havido avanços na implementação de políticas de enfrentamento das DCNT, um dos grandes desafios a ser superado diz respeito à sustentabilidade das ações de prevenção de fatores de risco e promoção da saúde diante dos cortes de gastos em saúde com a Emenda Constitucional 95 (BRASIL, 2016b). A sociedade civil e as instituições de ensino e pesquisa têm mantido uma cobrança ativa das autoridades pela continuidade de tais ações, fundamentais para o controle das DCNT no Brasil (MALTA *et al.*, 2017a).

2.2 Doenças cardiovasculares

As DCV constituem um amplo espectro de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, dentre elas a doença coronariana, a cerebrovascular, a arterial periférica, a cardiopatia reumática e congênita, além da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). A doença arterial coronariana, também conhecida por doença isquêmica do coração, e a doença cerebrovascular, são os distúrbios mais comuns (RIBEIRO *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020), sendo suas origens relacionadas a aterosclerose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo de lípidos e elementos fibrosos nas paredes de grandes artérias (LIBBY, 2002). E, embora esse conceito tenha sido bem aceito durante muitos anos, atualmente sabe-se que a formação de placas de ateroma está diretamente relacionada com a presença de disfunção endotelial e de um processo inflamatório crônico (LIBBY, 2002; LIBBY, 2006), podendo resultar na ocorrência de eventos vasculares fatais e não fatais.

2.2.1 Morbimortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil

As DCV representam a principal causa de morbidade no país (RIBEIRO *et al.*, 2016), sendo responsável pelos maiores gastos com hospitalizações no SUS e pelo maior número de pensões por incapacidade (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Segundo dados da PNS (BRASIL, 2020a), em 2019, a prevalência de DCV autorreferida entre os brasileiros com 18 anos ou mais de idade foi de 5,3% (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 5,0; 5,6), com aumento gradativo com o avançar da idade, e chegando a acometer 17,4% dos indivíduos de maior faixa etária (≥ 75 anos). Quando comparado com os dados da PNS 2013, observa-se um ligeiro aumento na prevalência bruta de DCV entre os brasileiros, que antes era de 4,2% (IC 95%: 4,0; 4,3) (BRASIL, 2014a).

Entretanto, Oliveira *et al.* (2020) ao avaliarem os dados do estudo GBD 2017 utilizando taxas padronizadas por idade, tendo como referência a estrutura etária mundial, mostraram uma tendência de queda na prevalência de DCV no Brasil entre os anos de 1990 e 2017, com variação das taxas de 6290 (Intervalo de Incerteza (II) 95%: 6048; 6549) para 6025 (II 95%: 5786; 6275) por 100 mil habitantes, redução de 4,2% (II 95%: -3,2; -5,1). Em 2017, a prevalência de DCV padronizada por idade no Brasil foi de 6% entre indivíduos com 20 anos ou mais de idade. Oliveira *et al.* (2020) relataram uma maior prevalência de DCV em homens do que em mulheres, embora a redução percentual ao longo do período tenha sido maior para o

primeiro grupo. O Estudo GBD 2017 revelou ainda que a prevalência de DCV diminuiu desigualmente entre os estados, sendo a redução maior nas regiões Sul e Sudeste. Com relação à incidência de DCV padronizada por idade, observou-se também uma tendência de queda, em 1990 a taxa foi de 755,6 (II 95%: 731,6; 783,0) enquanto em 2017 a taxa correspondeu a 687,5 (II 95%: 663,4; 712,4) casos por 100 mil habitantes (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Contudo, os autores destacam que as taxas de incidência do GBD para DCV podem estar subestimadas devido aos critérios de inclusão e exclusão dos modelos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

As DCV constituem também a principal causa de morte no Brasil desde a década de 60 e respondem por cerca de 30% das mortes, sendo a cardiopatia isquêmica e a doença cerebrovascular as principais causas de morte no Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2020). A cardiopatia reumática e a doença de Chagas, que foram importantes causas de morbidade e mortalidade cardiovascular no passado, contribuem hoje com uma fração relativamente pequena de mortes por DCV (RIBEIRO *et al.*, 2016).

Embora tenha sido observado um aumento no número absoluto de óbitos por DCV no Brasil nas últimas décadas, resultado do crescimento e do envelhecimento populacional, estudos têm mostrado uma tendência de queda nas taxas de mortalidade por DCV no país desde a década de 1990 (BRANT *et al.*, 2017; MALTA *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020), sendo a redução percentual semelhante para ambos os sexos (BRANT *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2020). Estudo realizado por Malta e colaboradores (2020) comparando três estimativas de mortalidade por DCV no Brasil no período de 2000 a 2017, as do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (brutas e corrigidas) e as do GBD 2017, confirmou redução significativa nas taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade ao longo do período, exceto para os últimos dois anos. Estimativas do SIM corrigidas mostraram uma variação de 263,9 para 172,0 óbitos por 100 mil habitantes entre 2000 e 2017.

A mudança na tendência de mortalidade para os últimos anos também foi reportada por Brant *et al.* (2017) e Oliveira *et al.* (2020) ao analisarem os dados do GBD 2015 (1990-2015) e GBD 2017 (1990-2017), respectivamente, sendo observada uma estabilização das taxas de mortalidade para a maioria dos estados brasileiros nos últimos 5 anos das séries. Embora essa mudança de comportamento observada para os últimos anos precise ser melhor avaliada, acredita-se que uma das possíveis explicações seja a piora dos indicadores de saúde no país, em decorrência da crise econômica e de cortes recentes em saúde e em políticas sociais (MALTA *et al.*, 2020).

Vale ressaltar ainda que apesar dos estudos mostrarem tendência de diminuição das taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade para todas as unidades federativas do

Brasil (BRANT *et al.*, 2017; MALTA *et al.*, 2020, OLIVEIRA *et al.*, 2020), essa redução ocorreu de forma heterogênea entre as regiões do país, sendo observada uma menor redução nas taxas de estados menos desenvolvidos, como aqueles das regiões Norte e Nordeste (BRANT *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2020). Adicionalmente, estudos realizados no Brasil mostram que a mortalidade por DCV parece diferir segundo indicadores socioeconômicos. Ribeiro *et al.* (2016) destacam uma maior mortalidade entre indivíduos de raça/cor da pele preta e com piores condições socioeconômicas, enquanto Soares *et al.* (2013) observaram uma diminuição na mortalidade por DCV associada com a queda na mortalidade infantil, maior nível educacional e elevação do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*. Outros estudos mostraram ainda associação inversa entre o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e mortalidade por DCV (VILLELA *et al.*, 2019; CURIONI *et al.*, 2009)

Apesar da redução nas taxas de mortalidade por DCV observada nas últimas décadas, essas doenças persistem como um grande desafio para a saúde pública, tendo em vista o aumento na prevalência de importantes fatores de risco, como *diabetes mellitus*, obesidade e alimentação inadequada (BRASIL, 2020c; RIBEIRO *et al.*, 2016). Além disso, existe uma grande dificuldade em reduzir as desigualdades sociais relacionadas aos principais fatores de risco cardiovasculares e também a morbidade e mortalidade por DCV, especialmente no Brasil (RIBEIRO *et al.*, 2016).

2.2.2 Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: prevalências e tendências

Segundo a OMS, um pequeno conjunto de fatores de risco responde pela grande maioria das mortes por DCV e por uma fração considerável da carga global de doenças, dentre eles estão dieta inadequada, sedentarismo, tabagismo e uso abusivo de álcool. A exposição a tais fatores de risco comportamentais promove alterações metabólicas importantes, resultando na elevação da pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemias, sobrepeso e obesidade. Essas alterações irão causar danos vasculares devido ao processo aterosclerótico, contribuindo para ocorrência de eventos cardiovasculares agudos, tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a). Vale dizer que a exposição combinada a múltiplos fatores de risco, especialmente comportamentais e metabólicos, contribui sobremaneira para o aumento do risco de eventos cardiovasculares futuros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Malta *et al.* (2017b) ao avaliarem o impacto de fatores de risco comportamentais, metabólicos e ambientais sobre a carga global de doença no Brasil, utilizando dados do GBD

2015, observaram que esses fatores foram responsáveis por 38,8% dos DALYs no país. Em 2015, a dieta inadequada (pobre em vegetais e com altos teores de açúcares e sódio) foi a principal causa de DALYs para ambos os sexos, seguida da pressão sistólica elevada. Quando avaliado o impacto da dieta inadequada sobre as DCV, a mesma contribuiu com 9,28% dos DALYs em homens e 8,0% em mulheres. Adicionalmente, observou-se que a dieta inadequada, em 2015, ocupou o primeiro lugar como causa de DALYs em todas as unidades federativas do Brasil.

O estudo VIGITEL mostrou que durante o período de 2006 a 2019 alguns fatores de risco para DCNT evoluíram de forma favorável e significativa, dentre eles o tabagismo, consumo regular de refrigerantes e indicadores relacionados a prática de atividade física, sendo essa tendência observada tanto em homens quanto em mulheres. Contudo, fatores de risco como excesso de peso/obesidade, consumo abusivo de álcool e *diabetes mellitus* evoluíram de maneira desfavorável no período para ambos os sexos (BRASIL, 2020c). Essas tendências também foram observadas na PNS e em outros estudos com amostras representativas do Brasil (BRASIL, 2020a).

Dessa forma, embora tenham havido progressos, as prevalências elevadas e crescentes de excesso de peso (57,5%), obesidade (21,5%), consumo abusivo de álcool (20,9%) e diabetes (8,2%) são preocupantes (BRASIL, 2021a). Além disso, apesar da prática de atividade física ter apresentado melhora, 47,2% da população ainda é insuficientemente ativa, ou seja, pratica menos de 150 minutos de atividade física moderada ou menos de 75 minutos de atividade vigorosa por semana (BRASIL, 2021a). Existe ainda uma tendência crescente do consumo de alimentos ultraprocessados e redução do consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados entre os brasileiros (BRASIL, 2020b). Somado a isso, há uma grande heterogeneidade na prevalência dos fatores de risco entre os diferentes segmentos da população, com maiores prevalências entre os grupos em piores condições socioeconômicas e mais vulneráveis (RIBEIRO *et al.*, 2016).

2.2.3 Exposição a fatores de risco cardiovasculares e a inflamação

A exposição a determinados fatores de risco, incluindo fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e obesidade, pode desencadear um processo pró-inflamatório no organismo e alterar a forma como o endotélio interage com os componentes celulares sanguíneos e da parede vascular, levando a disfunção endotelial. Nessas situações receptores presentes nas superfícies das células de defesa, como os receptores do tipo

Toll, são ativados e promovem uma rápida produção de diversas citocinas, quimiocinas, dentre outros mediadores inflamatórios. Esse processo ocorre por meio da ativação de vias de sinalização, como a do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (O'BRIEN, 2012).

Com a disfunção endotelial estabelecida aumenta-se também a expressão de várias moléculas de adesão, como a molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) (LIBBY, 2006). Esta molécula se liga principalmente à monócitos e linfócitos T que migram para a camada íntima, onde ocorre um processo de diferenciação de monócitos para macrófagos, que passam a fagocitar as lipoproteínas oxidadas e transformam-se em células espumosas (LIBBY; RIDKER, 2004; PACKARD; LIBBY, 2008). Em paralelo, ocorre a proliferação de macrófagos e agravamento do processo inflamatório, aumentando a produção e secreção de moléculas de adesão, citocinas e fatores de crescimento derivado das plaquetas (PACKARD; LIBBY, 2008). Adicionalmente, as citocinas inflamatórias estimulam o fígado a produzir proteínas de fase aguda, como proteína C-reativa (PCR) e amiloide sérica A. Esse processo é característico do estágio inicial da aterosclerose. As lesões ateroscleróticas, caracterizadas por núcleos ricos de gordura com graus variáveis de deposição de cálcio e cobertos por uma capa fibrosa, passarão ainda por diversas transformações, levando a evolução da placa aterosclerótica e ao surgimento de estenoses ou quadros mais agudos, decorrentes de trombos formados após rompimento da placa aterosclerótica, como infarto agudo do miocárdico e acidente vascular cerebral (LIBBY, 2006; PACKARD; LIBBY, 2008).

2.2.3.1 Proteína C-reativa e doenças cardiovasculares

Embora os níveis circulantes de diferentes biomarcadores estejam aumentados no processo inflamatório, a PCR ultrasensível (PCR-us) desperta um maior interesse dos pesquisadores por ser um marcador de inflamação subclínica sensível, com meia-vida curta, estável no soro ou plasma e por não ser afetada pelo ciclo circadiano. Além disso, é facilmente dosada por métodos de baixo custo (RIDKER *et al.*, 2003).

A PCR é produzida principalmente pelo fígado, sendo sua síntese regulada predominantemente pela interleucina-6, mas também pela interleucina-1 e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), em resposta a vários tipos de danos vasculares. Em condições fisiológicas normais a taxa de síntese da PCR é baixa, no entanto na presença de estímulos nocivos, como exposição a fatores de risco cardiovasculares, há uma aceleração nessa síntese e, em cerca de 6 horas, as concentrações séricas da PCR atingem níveis acima de 5 mg/L, alcançando o seu pico aproximadamente 48 horas após o estímulo inicial. A meia-vida plasmática curta e constante

da PCR faz com que a taxa de síntese seja o único determinante das suas concentrações séricas, refletindo assim a intensidade do processo “patológico”. Quando o estímulo nocivo acaba, as concentrações séricas da PCR caem rapidamente. No entanto, em alguns casos, níveis elevados de PCR podem persistir por um período prolongado (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003).

Em um grande número de doenças, os elevados níveis circulantes de PCR refletem a inflamação em curso (MILLER; CAPPUCCIO, 2007), no entanto vale destacar que se trata de uma proteína de fase aguda não específica e, por essa razão, seus níveis podem estar aumentados tanto em inflamações agudas quanto crônicas (LEDUE; RIFAI, 2003). Embora valores acima de 10 mg/L sejam convencionalmente tratados como inflamações agudas, estudos prospectivos têm mostrado que a PCR é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, integrando-se aos múltiplos fatores metabólicos e inflamatórios de baixo grau (PIEPOLI *et al.*, 2016), além de estar associada com um risco aumentado de morte por todas as causas e por DCV (LI *et al.*, 2017).

2.3 Consumo alimentar e sua relação com as doenças crônicas não transmissíveis

A dieta inadequada constitui um dos principais fatores de risco relacionados com o desenvolvimento e progressão de diversas DCNT (JAYEDI *et al.*, 2020) e desempenha um papel importante na modulação do perfil inflamatório (DEFAGÓ *et al.*, 2014; MOZAFFARIAN, 2016). O estudo de grupos ou padrões alimentares específicos tem sido mais indicado para avaliar o efeito da dieta sobre as DCNT, dentre elas as DCV (DEFAGÓ *et al.*, 2014; MOZAFFARIAN, 2016) e sobre o risco de morte (LI *et al.*, 2015) quando comparado a abordagem tradicional de avaliar um único nutriente, uma vez que o consumo alimentar é caracterizado pela combinação de diferentes alimentos e os efeitos desses alimentos, em conjunto, podem resultar tanto em benefícios quanto em prejuízos para a saúde (DEFAGÓ *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2015; MOZAFFARIAN, 2016; SHAN *et al.*, 2020).

O padrão alimentar saudável, caracterizado pelo consumo de frutas, hortaliças, cereais integrais, oleaginosas, iogurte e peixes, parece desempenhar um efeito protetor sobre a saúde cardiovascular (CASTRO-JUNIOR, 2013; DEFAGÓ *et al.*, 2014; MOZAFFARIAN, 2016). Defagó *et al.* (2014) mostraram que a adesão a padrões alimentares saudáveis está associada com menores níveis de marcadores inflamatórios, moléculas de adesão e outros biomarcadores na corrente sanguínea, contribuindo para redução do processo inflamatório e, conseqüentemente, da inflamação subclínica. Evidências recentes têm mostrado ainda que a fração lipídica (lipídeos polares) de alguns alimentos que compõem essas dietas parece

contribuir para a inibição do fator de ativação plaquetária, um potente mediador inflamatório e trombótico na aterosclerose (LORDAN; ZABETAKIS, 2017; ZABETAKIS, 2013). Estudos de revisão sistemática e meta-análises mostraram, por exemplo, que as dietas *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (D'ALMEIDA *et al.*, 2018) e mediterrânea (BECERRA-TOMÁS *et al.*, 2020; ELEFThERIOU *et al.*, 2018) estão associadas com um menor risco de morte por todas as causas e/ou por DCV.

Em contrapartida, o padrão alimentar ocidental, rico em carne vermelha e processada, grãos refinados, frituras e doces, tem sido relacionado com o aumento dos níveis pós-prandiais de glicose e triglicérides, contribuindo para o estresse oxidativo e início das reações pró-inflamatórias (LORDAN; ZABETAKIS, 2017). Defagó *et al.* (2014) em revisão sistemática de estudos que avaliaram padrões dietéticos específicos e sua relação com marcadores inflamatórios e disfunção endotelial, identificaram associação positiva entre padrão alimentar ocidental e níveis elevados de diversos marcadores inflamatórios, células de adesão e promotores de aterogênese. A exposição continuada a esse tipo de dieta resulta em um processo inflamatório crônico, contribuindo para o surgimento de diversas DCNT, como as DCV e doenças associadas (LORDAN; ZABETAKIS, 2017). Estudos recentes revelaram ainda que o consumo elevado de alimentos ultraprocessados, alimentos esses que compõem o padrão ocidental, está associado com um maior risco de morte por todas as causas (BLANCO-ROJO *et al.*, 2019; BONACCIO *et al.*, 2021; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019; ROMERO FERREIRO *et al.*, 2021; SCHNABEL *et al.*, 2019) e por DCV (BONACCIO *et al.*, 2021; JUUL *et al.*, 2021b; ZHONG *et al.*, 2021), embora os resultados para mortalidade cardiovascular ainda sejam inconsistentes.

Análises do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) revelaram que o maior consumo de alimentos ultraprocessados esteve positivamente associado com o ganho de peso, aumento da circunferência da cintura e incidência de excesso de peso entre os eutróficos (CANHADA *et al.*, 2020) e com incidência de hipertensão arterial (SCARANNI *et al.*, 2021) e dislipidemias (SCARANNI *et al.*, 2022) após cerca de 4 anos de seguimento. Análises transversais do ELSA-Brasil também demonstraram que o consumo de bebidas açucaradas esteve associado com maiores chances de síndrome metabólica (VELASQUEZ-MELENDÉZ *et al.*, 2017), hiperuricemia (SIQUEIRA *et al.*, 2018), glicemia de jejum elevada e tolerância diminuída à glicose (YARMOLINSKY *et al.*, 2016).

Em contrapartida, outros estudos com dados do ELSA-Brasil têm mostrado um efeito benéfico associado ao consumo de determinados alimentos, como laticínios (DREHMER *et al.*, 2015; DREHMER *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*,

2020) e café (MIRANDA *et al.*, 2018; MIRANDA *et al.*, 2020), ou padrões dietéticos específicos (DREHMER *et al.*, 2017; FRANCISCO *et al.*, 2020) sobre a saúde cardiometabólica. Francisco *et al.* (2020) ao avaliarem adesão a dieta DASH e incidência de hipertensão arterial observaram que participantes que tiveram uma maior adesão a esse tipo de dieta apresentaram um menor risco de desenvolver hipertensão arterial, reforçando resultados anteriores reportados por Drehmer *et al.* (2017) em análise transversal. Adicionalmente, Drehmer *et al.* (2017) observaram que a adesão ao padrão DASH esteve associada também com uma menor prevalência de síndrome metabólica, enquanto o padrão dietético brasileiro caracterizado pelo consumo de *fast food*, laticínios com alto teor de gordura e sobremesas esteve associado com uma menor frequência de casos novos de *diabetes mellitus*. Embora essa associação pareça contraditória, os autores do estudo acreditam que a presença de laticínios dentre os alimentos consumidos possa ser um dos grandes responsáveis pelos resultados encontrados.

O consumo de leite e derivados tem ganhado visibilidade devido as evidências recentes mostrarem um efeito benéfico do consumo desses alimentos sobre a saúde cardiometabólica (ALEXANDER *et al.*, 2016; ASTRUP, 2014; DROUIN-CHARTIER *et al.*, 2016; HUTH; DIRIENZO; MILLER, 2006). Estudos realizados com a população do ELSA-Brasil reportaram que o maior consumo de laticínios, especialmente de laticínios fermentados, esteve associado com menores níveis de glicemia de jejum, insulinemia e concentrações de hemoglobina glicada, bem como com menor ocorrência de casos novos de *diabetes mellitus* (DREHMER *et al.*, 2015). Outros estudos revelaram ainda associação inversa do maior consumo de laticínios, em particular laticínios com alto teor de gordura, com perfil lipídico (RIBEIRO *et al.*, 2020) e com medidas de glicemia, insulinemia e síndrome metabólica (DREHMER *et al.*, 2016). Adicionalmente, o consumo elevado de laticínios esteve associado com menor rigidez arterial e níveis pressóricos (RIBEIRO *et al.*, 2018) e, também, com menores níveis séricos de ácido úrico (SILVA *et al.*, 2020). Contudo, embora os resultados dos estudos sugiram que o consumo de leite e derivados tenha um importante papel para saúde, em especial para o perfil cardiometabólico, o consumo desses alimentos é variável e aquém do desejado em vários países do mundo, incluindo o Brasil.

2.4 O consumo de laticínios no Brasil e no mundo

O leite é um alimento amplamente consumido pelas populações humanas e seu consumo teve início há aproximadamente 10.000 anos com a domesticação do gado. Segundo a

Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (*Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO*), todos os dias bilhões de pessoas consomem leite em todo o mundo, seja na sua forma original ou como subproduto do leite, por exemplo, queijos, requeijões e iogurtes (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2013).

Os níveis de consumo de leite variam consideravelmente entre os países, e os maiores consumidores refletem os principais produtores, com exceção da Nova Zelândia, que exporta quase toda sua produção por apresentar baixa densidade populacional. Dentre os maiores produtores estão União Europeia, Estados Unidos da América (EUA), Índia, China, Brasil, Rússia, Nova Zelândia, Turquia, Paquistão, México, Argentina e Austrália, sendo esses países responsáveis por 80% da produção mundial de leite em 2016 (BRASIL, 2018a).

Ao considerar o consumo de todos os produtos lácteos em equivalentes quilogramas (kg) de leite, observa-se que países como Austrália, Nova Zelândia, Suécia e outros países da União Europeia apresentam consumo superior a 300 kg/habitante/ano, enquanto países como a Indonésia e muitos países da África apresentam consumo inferior a 30 kg/habitante/ano (HEMME, 2018). Adicionalmente, o consumo de leite parece estar fortemente relacionado à renda da população. Países que apresentam elevada renda nominal *per capita*, medida por meio do PIB, também apresentam elevado consumo de leite por habitante. Já países com menores PIB nominais *per capita* são aqueles que apresentam os mais baixos índices de consumo de laticínios por habitante (SIQUEIRA, 2019).

Atualmente, o Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking mundial de produção de leite (ROCHA; CARVALHO; RESENDE, 2020), mas quando avaliado o consumo de todos os laticínios em equivalentes kg de leite, observou-se que, em 2018, o consumo *per capita* do brasileiro para aquele ano correspondeu a 167 kg de leite, o que equivale ao consumo de duas porções ao dia (BRASIL, 2018b; SIQUEIRA, 2019). Apesar do nível de consumo de laticínios no Brasil estar bem abaixo do observado em diversos países desenvolvidos, ainda é superior ao de muitos países vizinhos e representa uma conquista histórica para o Brasil (SIQUEIRA, 2019).

Embora não exista uma recomendação mundial para o consumo de leite e derivados, guias alimentares de diferentes países orientam o consumo desses alimentos para manutenção de uma alimentação saudável. Entretanto, a recomendação diverge amplamente entre os países, variando de uma a três porções de laticínios por dia (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2013).

2.4.1 A participação dos laticínios na dieta dos brasileiros

O incentivo ao consumo de leite no Brasil teve início a partir da década de 30 e o consumo desse alimento apresentou uma tendência de crescimento ao longo das décadas, resultado de políticas públicas voltadas para a questão da má nutrição da população, além da melhoria da qualidade do leite produzido, redução do preço e dos avanços tecnológicos, como o novo tipo de tratamento térmico (ultra pasteurização), a criação de embalagens descartáveis e o aprimoramento das condições de transporte (BRINKMANN, 2014).

Mondini e Monteiro (1994), ao avaliarem o padrão alimentar da população urbana brasileira nas décadas de 60, 70 e 80, por meio das Pesquisas de Orçamentos Familiares (POF) de 1961-1963 e 1987-1988 e do inquérito nacional sobre consumo alimentar de 1974-1975, identificaram um aumento contínuo no consumo relativo de leite e derivados no país, com uma pequena desaceleração do crescimento na década de 90 (MONTEIRO; MONDINI; COSTA, 2000).

Entretanto, as POF 2002-2003, 2008-2009 e 2017-2018 revelaram quedas contínuas nas quantidades médias *per capita* adquiridas de laticínios entre os brasileiros, passando de 49,9 kg em 2002-2003 para 32,2 kg em 2017-2018 (BRASIL, 2020b). Quando avaliado o leite isoladamente, neste mesmo período, a redução foi ainda maior, de 44,4 kg em 2002-2003 para 25,8 kg em 2017-2018, queda de quase 50% na média de aquisição do leite. Apesar das reduções nas quantidades médias adquiridas para consumo nos domicílios ter ocorrido em todos os quintos de rendimento médio mensal familiar, os resultados mostraram uma maior aquisição *per capita* de laticínios à medida que aumentava a renda familiar mensal, evidenciando as desigualdades socioeconômicas no acesso a esses alimentos (BRASIL, 2020b). Contudo, a tendência de redução da disponibilidade domiciliar de laticínios pode estar relacionada, em parte, com o crescimento do consumo de alimentos fora de casa. Dados das três últimas POF mostraram um aumento de 9 pontos percentuais nas despesas com alimentação fora do domicílio ao longo do período (BRASIL, 2020b).

Adicionalmente, relatório do VIGITEL mostrou que o período de 2006 a 2015 foi caracterizado por queda significativa no consumo semanal de leite integral nas 26 capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal, sendo essa redução de 0,5 pontos percentuais ao ano, contudo, o percentual de consumo ainda se manteve elevado entre os brasileiros (BRASIL, 2016a). No ano de 2016, a frequência de consumo de leite integral foi de 54,8%, sendo maior entre os homens (59,0%) e em indivíduos com escolaridade intermediária (59,0%) (BRASIL, 2017). Destaca-se, no entanto, que o VIGITEL não avalia a ingestão de outros laticínios.

2.4.2 Consumo de laticínios e saúde cardiometabólica

O leite e seus derivados constituem importantes fontes de energia e de macro e micronutrientes, como vitaminas, minerais, proteínas e seus peptídeos e alguns tipos de ácidos graxos (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2013). Os laticínios representam a principal fonte de cálcio e desempenham papel importante no crescimento, formação e manutenção óssea. O cálcio é indispensável também em outros processos como vasoconstrição e vasodilatação, contração muscular, transmissão sináptica, secreção hormonal, dentre outros. Segundo as recomendações dietéticas vigentes, *Dietary Reference Intakes* (DRIs), as necessidades diárias de cálcio para adultos e idosos variam de 1000 a 1200 mg (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

No passado, os laticínios eram convencionalmente conhecidos como tendo um efeito adverso à saúde cardiometabólica (LORDAN; ZABETAKIS, 2017), no entanto estudos de revisão e meta-análises têm mostrado que o consumo de leite e seus derivados possuem um efeito benéfico ou neutro sobre a inflamação crônica de baixo grau (BENATAR; SIDHU; STEWART, 2013; BORDONI *et al.*, 2017; MOOSAVIAN *et al.*, 2020; ULVEN *et al.*, 2019) e doenças crônicas relacionadas, como obesidade (CHEN *et al.*, 2012), hipertensão arterial (SOEDAMAH-MUTHU *et al.*, 2012), *diabetes mellitus* (ALVAREZ-BUENO *et al.*, 2019), síndrome metabólica (CHEN *et al.*, 2015) e doenças cardiovasculares (ALEXANDER *et al.*, 2016). Estudos realizados com populações de diferentes países sugerem ainda um efeito protetor do consumo de laticínios sobre a mortalidade geral e por DCV (BONTHUIS *et al.*, 2010; DEGHAN *et al.*, 2018; FARVID *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2014; KONDO *et al.*, 2013; MAZIDI *et al.*, 2018; PALA *et al.*, 2019; PRAAGMAN *et al.*, 2015; TALAEI *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2015).

Ulven *et al.* (2019), ao avaliarem a associação entre consumo de laticínios e diferentes marcadores inflamatórios em 16 ensaios clínicos randomizados, relataram um efeito anti-inflamatório associado ao consumo de laticínios tanto em indivíduos saudáveis quanto entre aqueles com desordens metabólicas. Adicionalmente, Bordoni *et al.* (2017) em revisão sistemática com 58 estudos clínicos concluíram que os laticínios, em especial os fermentados, possuem propriedades anti-inflamatórias importantes, sendo essa evidência mais forte em indivíduos com distúrbios metabólicos.

Moosavian *et al.* (2020) ao analisarem 11 ensaios clínicos randomizados também encontraram que o consumo de laticínios esteve associado com reduções dos níveis de PCR, TNF- α , interleucina-6 e proteínas quimioatraentes de monócitos-1 (quimiocinas CC) e aumento

de adiponectina. No entanto, os autores acreditam que a elevada heterogeneidade entre os estudos analisados seja a grande responsável pelas associações encontradas, uma vez que quando avaliaram apenas estudos com baixa heterogeneidade essas associações tenderam para nulidade. Outros estudos também reportaram ausência de associação entre consumo de laticínios e diferentes marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiovasculares. Benatar, Sidhu e Stewart (2013) ao avaliarem o efeito do consumo de laticínios com baixo e com alto teor de gordura sobre fatores de risco cardiometabólicos em 20 ensaios clínicos randomizados, encontraram que um maior consumo de laticínios teve efeito pequeno ou neutro sobre a maioria dos fatores de risco metabólicos e cardiovasculares. Entretanto, a maioria dos estudos analisados eram de baixa qualidade e com amostras pequenas. Adicionalmente, Labonté *et al.* (2013) em revisão sistemática com oito ensaios clínicos, em indivíduos com sobrepeso e obesidade, identificaram em metade dos estudos associação inversa entre consumo elevado de laticínios e marcadores inflamatórios, enquanto para o restante nenhuma associação foi observada. Contudo, os autores destacaram limitações metodológicas que não permitiram diferenciar o efeito benéfico do neutro.

Por outro lado, Michaëlsson *et al.* (2014) ao avaliarem duas coortes suecas, *Swedish Mammography Cohort* e *Cohort of Swedish Men*, encontraram associação positiva entre o consumo elevado de leite e níveis aumentados de interleucina-6 em homens, mas não em mulheres. No entanto, associação inversa foi encontrada quando analisado o consumo leite fermentado e níveis de interleucina-6 nas duas coortes. Tais resultados corroboram aos achados de outros estudos que mostraram efeito benéfico dos laticínios fermentados sobre marcadores inflamatórios (BORDONI *et al.*, 2017).

Estudos que investigaram a relação entre consumo de laticínios e risco de morte por DCV também apresentaram resultados controversos. Enquanto alguns estudos revelaram associação inversa (BONTHUIS *et al.* 2010; DEGHAN *et al.*, 2018; FARVID *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2014; KONDO *et al.*, 2013; MAZIDI *et al.*, 2018; PALA *et al.*, 2019; PRAAGMAN *et al.*, 2015; TALAEI *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2015), outros reportaram associação positiva (DING *et al.*, 2019; MICHAËLSSON *et al.*, 2014; VAN AERDE *et al.*, 2013) ou, ainda, ausência de associação (LARSSON *et al.*, 2015; MULLIE; PIZOT; AUTIER, 2016; GUO *et al.*, 2017).

Estudo de coorte multinacional, com 21 países dos cinco continentes, *Prospective Urban Rural Epidemiology* (PURE), revelou que o maior consumo de laticínios totais (> 2 porções/dia vs não consumo) esteve associado ao menor risco de eventos cardiovasculares e mortalidade total e por DCV. O consumo superior a uma porção/dia de leite e iogurte também

esteve associado ao menor risco de eventos cardiovasculares e mortalidade, respectivamente, quando comparado ao não consumo (DEHGHAN *et al.*, 2018).

Resultados similares foram observados em outros estudos prospectivos. Mazidi e colaboradores (2018), ao avaliarem os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), mostraram que o consumo de laticínios totais esteve associado ao menor risco de morte por todas as causas e por doença cerebrovascular. Quando avaliado o consumo de leite, o mesmo foi associado ao menor risco de morte por doença cerebrovascular. Contudo, o consumo elevado de leite também esteve associado com maior mortalidade por doença coronariana. Farvid *et al.* (2017) ao avaliarem os dados do *Golestan Cohort Study*, composto por 42403 participantes, também encontraram associação inversa entre o maior consumo de laticínios totais e laticínios com baixo teor de gordura e risco de morte por DCV, doença coronariana e acidente vascular cerebral. O maior consumo de iogurte e queijo também esteve associado ao menor risco de morte por DCV e por doença coronariana, mas não por acidente vascular cerebral entre os iranianos.

Já Pala *et al.* (2019) ao investigarem a associação do consumo de laticínios totais e seus subgrupos com mortalidade geral e por causa específica (DCV e câncer) em coorte italiana do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), encontraram um efeito benéfico associado ao consumo intermediário de leite, 50-200 gramas/dia (g/d), e mortalidade geral e por DCV. Entretanto, os autores destacaram que o consumo superior a uma porção/dia de leite não ofereceria benefícios à saúde. Outros estudos também reportaram associação inversa não linear entre consumo de laticínios e mortalidade por DCV (LOUIE *et al.*, 2013) e por acidente vascular cerebral (HU *et al.*, 2014).

O consumo de laticínios com alto teor de gordura também esteve associado com menor risco de morte por DCV (BONTHUIS *et al.* 2010; PRAAGMAN *et al.*, 2015). Bonthuis *et al.* (2010) ao avaliarem 1529 adultos australianos observaram uma redução de 69% no risco de morte por DCV entre aqueles com maior consumo (mediana = 339 g/d) de laticínios com alto teor de gordura quando comparados aos com menor consumo (mediana = 34 g/d). No entanto, o mesmo não foi observado para laticínios totais e os demais subgrupos. Adicionalmente, Praagman *et al.* (2015) ao analisarem dados da coorte *Rotterdam* encontraram que o maior consumo de laticínios com alto teor de gordura (>100 g/d vs <50g/d) esteve associado com menor risco de morte por acidente vascular cerebral, mas não foi observada associação com o risco de morte por doença coronariana. Além disso, os autores não descartaram a possibilidade dessa associação ter sido ao acaso, tendo em vista o baixo consumo de laticínios com alto teor de gordura na população de estudo (PRAAGMAN *et al.*, 2015).

Estudos prospectivos com populações orientais, como *Japan Collaborative Cohort* (WANG *et al.*, 2015) e *Singapore Chinese Health Study* (TALAEI *et al.*, 2017), também mostraram um efeito protetor do consumo dos laticínios totais (HUANG *et al.*, 2014; KONDO *et al.*, 2013; TALAEI *et al.*, 2017) e do leite (WANG *et al.*, 2015) sobre o risco de morte por DCV. Esses estudos sugerem ainda que as associações encontradas teriam uma possível relação com o padrão alimentar das populações, reforçando a importância de outros fatores dietéticos para o entendimento causal (HUANG *et al.*, 2014; KONDO *et al.*, 2013; TALAEI *et al.*, 2017).

Em contrapartida, Ding e colaboradores (2019) ao avaliarem três coortes norte-americanas, *Nurses' Health Study*, *Nurses' Health Study II* e *Health Professionals Follow-up Study*, mostraram que o maior consumo de laticínios totais (4,2 porções/dia) esteve associado ao maior risco de morte por todas as causas quando comparado ao menor consumo (0,8 porção/dia). Entretanto, os autores destacaram que análise dose-resposta sugeriu um risco reduzido de morte por todas as causas e por DCV associado ao consumo intermediário (2 porções/dia) de laticínios. Outros estudos também reportaram associação positiva entre o consumo de laticínios e mortalidade. Michaëlsson *et al.* (2014) encontraram associação positiva entre consumo elevado de leite (≥ 600 g/d vs < 200 g/d) e maior risco de morte por todas as causas e por DCV entre os participantes das duas coortes suecas. Já os resultados de um estudo de coorte holandês com 1956 participantes, *Hoorn Study*, revelaram que o aumento de um desvio padrão (=179 g/d) no consumo de laticínios com alto teor de gordura esteve associado a um risco 32% maior de morte por DCV. No entanto, não foi encontrada nenhuma associação para o consumo de laticínios totais e demais subgrupos (VAN AERDE *et al.*, 2013).

Acredita-se que as inconsistências observadas entre os estudos possam ser explicadas, em partes, pelas diferenças no consumo de laticínios, incluindo o tipo e a quantidade, e, também, nos padrões alimentares das populações de países distintos, resultando em estudos heterogêneos e impossibilitando a comparação dos resultados. Além disso, as diferenças nas variáveis de ajuste utilizadas nos estudos podem contribuir para resultados inconsistentes. Por fim, existem ainda poucos estudos de alta qualidade que investigaram a relação entre consumo de laticínios e inflamação crônica de baixo grau.

2.4.2.1 Consumo de laticínios e doenças crônicas não transmissíveis: mecanismos explicativos

Existem diferentes mecanismos que podem estar relacionados com efeito benéfico do consumo de laticínios sobre a saúde cardiometabólica. A presença de potássio, magnésio e cálcio nesses alimentos parece contribuir para a redução da pressão arterial, uma vez que o

cálcio atua na regulação do sistema renina-angiotensina (RAUTIAINEN *et al.*, 2013), enquanto o potássio contribui para a vasodilatação por meio do estímulo da bomba de sódio-potássio e da abertura dos canais de potássio, além de interferir em outros processos relacionados ao controle da pressão arterial (HOUSTON, 2011a). Já o magnésio, promove o bloqueio dos canais de cálcio e compete com o sódio pelos locais de ligação nas células do músculo liso, induz a vasodilatação dependente do endotélio e reduz os níveis de cálcio e sódio intracelular (HOUSTON, 2011b).

Além disso, o cálcio parece contribuir também para regulação do perfil lipídico, reduzindo os níveis de triglicerídeos e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), importantes fatores de risco para as DCV (ASTRUP, 2014). O cálcio interfere na absorção de gordura pelo trato gastrointestinal por meio da formação de sabões de cálcio insolúveis com ácidos graxos, diminuindo a absorção desses ácidos e aumentando sua excreção fecal (ASTRUP, 2014; RAUTIAINEN *et al.*, 2013). O cálcio parece desempenhar, ainda, um papel importante na redução do peso e da gordura corporal, uma vez que dietas ricas em cálcio são responsáveis por reduzir a lipogênese e estimular a lipólise (ASTRUP, 2014). As proteínas presentes no leite e seus derivados também estão envolvidas na modulação do perfil lipídico e no estímulo da resposta à saciedade (ASTRUP, 2014). Estudos de revisão (ASTRUP, 2014; HUTH; DIRIENZO; MILLER, 2006) sugerem um efeito protetor dos laticínios contra o ganho de peso, muito embora resultados de duas meta-análises mostraram reduções de peso apenas quando o consumo de laticínios esteve associado a dietas restritivas (ABARGOUEL *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2012).

As proteínas do leite contribuem, também, para prevenção da síndrome metabólica e suas complicações, uma vez que atuam na regulação da insulinemia, do perfil lipídico e possuem ação antioxidante (ASTRUP, 2014; FARDET; ROCK, 2018). Os seus peptídeos também interferem no sistema renina-angiotensina, inibindo a enzima conversora de angiotensina e cessando a produção de angiotensina II, responsável por induzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias na parede vascular e tecido adiposo e pelo aumento da pressão arterial (ASTRUP, 2014; LABONTÉ *et al.*, 2013; MOOSAVIAN *et al.*, 2020). Resultados de uma meta-análise com 23 estudos, dentre eles sete coortes, mostraram associação inversa entre consumo de laticínios e risco de síndrome metabólica (CHEN *et al.*, 2015). O efeito protetor dos laticínios também foi observado quando avaliado o risco de hipertensão arterial (SOEDAMAH-MUTHU *et al.*, 2012) e *diabetes mellitus* (ALVAREZ-BUENO *et al.*, 2019).

As vitaminas presentes no leite e seus derivados, como riboflavina, vitaminas A, D e E também possuem propriedades antioxidantes e contribuem para redução do estresse oxidativo

e dos níveis de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea (CALDER *et al.*, 2011; FARDET; ROCK, 2018; WANG *et al.*, 2015). Já o ácido linoleico conjugado, presente no leite e derivados, especialmente os integrais, possui importante atividade anti-inflamatória em humanos. Estudos em animais revelaram ainda atividade antiaterogênica e anticarcinogênica (FARDET; ROCK, 2018; FONTECHA *et al.*, 2019; LORDAN; ZABETAKIS, 2017).

Os laticínios fermentados também desempenham um papel importante na prevenção de doenças cardiometabólicas. O processo de fermentação contribui para o aumento das concentrações de moléculas bioativas naturalmente presentes nos laticínios, levando a alteração na expressão gênica das principais vias do metabolismo da glicose, secreção de insulina e/ou imunometabolismo. Além disso, esses alimentos ajudam na regulação da microbiota intestinal e reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias no intestino (FERNANDEZ; MARETTE, 2018).

Acredita-se que a ação sinérgica dos diferentes componentes do leite e seus derivados seja responsável pelo efeito protetor dos laticínios sobre as DCV e fatores de risco associados, sendo um dos caminhos relacionados com a redução do estresse oxidativo e da inflamação crônica (BORDONI *et al.*, 2017; CALDER *et al.*, 2011). Contudo, apesar das evidências, ainda não está totalmente estabelecido o papel desses alimentos na prevenção das DCV.

2.5 Consumo de alimentos ultraprocessados: um panorama global

Ao longo das últimas décadas, o sistema alimentar global passou por uma grande transformação relacionada a tecnologia e processamento de alimentos, resultando na mudança do perfil alimentar das populações. A participação dos alimentos ultraprocessados na dieta dos brasileiros e, também, de outras populações apresentou um crescimento acelerado e representa hoje uma parte importante do suprimento mundial de alimentos (MONTEIRO; CANNON, 2012; PAGLIAI *et al.*, 2020). Os alimentos ultraprocessados são responsáveis por mais da metade da energia total consumida em países de renda alta, como EUA, Canadá e Reino Unido, enquanto em países de renda média, por exemplo, Brasil, México e Chile, esses alimentos representam 20 a 30% do total de energia consumido (MONTEIRO *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, o consumo de alimentos ultraprocessados nos EUA aumentou de 53,5% em 2001-2002 para 57,0% em 2017-2018, enquanto o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados reduziu de 32,7% para 27,4% ao longo deste mesmo período (JUUL *et al.*, 2021a). Dados de pesquisas de aquisição domiciliar realizadas no Canadá também mostraram que a participação dos alimentos ultraprocessados no país aumentou de 24,4% para

54,8% no período de 1938 a 2001 (MOUBARAC *et al.*, 2014). Na Espanha, estudo com dados de três pesquisas de aquisição de alimentos, dos anos de 1990, 2000 e 2010, mostraram que a participação dos alimentos ultraprocessados na dieta quase triplicou, passando de 11,0% para 31,7% (LATASA *et al.*, 2017). Por outro lado, a contribuição dos alimentos *in natura* ou minimamente processados e ingredientes culinários processados reduziu de 61,4% para 42,9% (LATASA *et al.*, 2017). Outros países da Europa, por exemplo, a Suécia, também apresentaram uma tendência de aumento no consumo de alimentos ultraprocessados (JUUL; HEMMINGSSON, 2015; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015).

No Brasil, a contribuição calórica dos alimentos prontos para consumo também apresentou um aumento significativo desde o final da década de 80 (MARTINS *et al.*, 2013). Dados das últimas POF mostraram que a participação dos alimentos ultraprocessados nos domicílios brasileiros passou de 12,6% em 2002-2003 para 16,0% em 2007-2008 e para 18,4% em 2017-2018 (BRASIL, 2020b). Entretanto, apesar do aumento na participação dos alimentos ultraprocessados observado nas últimas três POF, a velocidade de crescimento foi menor no último período analisado, passando de um aumento anual de 0,6 ponto percentual no período de 2002-2003 a 2008-2009 para 0,3 ponto percentual no período de 2008-2009 a 2017-2018. Já a disponibilidade de alimentos *in natura* ou minimamente processados apresentou uma redução ao longo deste mesmo período, de 53,3% em 2002-2003 para 49,5% em 2017-2018 (BRASIL, 2020b). Pesquisas de aquisição domiciliar realizadas no México nas últimas três décadas (1984-2016) também revelaram uma tendência crescente do consumo de ultraprocessados no país. Destaque-se que a contribuição calórica dos alimentos ultraprocessados passou de 10,5% em 1984 para 23,1% em 2016, representando um aumento de 4,42 pontos percentuais a cada 10 anos. Já a participação calórica de alimentos *in natura* ou minimamente processados e ingredientes culinários processados teve uma redução de 3,04 e 1,79 pontos percentuais, respectivamente, a cada 10 anos (MARRÓN-PONCE *et al.*, 2018). Os autores concluíram ainda que o consumo de alimentos ultraprocessados esteve positivamente associado a renda, assim como observado em outros países da América Latina, como Chile e Brasil (MARRÓN-PONCE *et al.*, 2018). No Chile, as despesas domiciliares com alimentos processados aumentaram de 42% para 57% entre 1987 e 2007 (CROVETTO; UAUY, 2012).

Dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) revelaram ainda que durante o período de 2000 a 2013 houve um aumento de 43,7% nas vendas de alimentos ultraprocessados em todo o mundo, com importantes diferenças regionais (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015). Em 2000, a América do Norte era líder de vendas de alimentos ultraprocessados, com 31,4% do volume global de vendas, seguida da Ásia/Pacífico

(19,5%), Europa Ocidental (19,3%) e América Latina (16,3%). No entanto, em 2013, a região da Ásia/Pacífico ultrapassou a América do Norte, com aumento de 114% nas vendas de ultraprocessados, tornando-se líder global de vendas desses alimentos (29,2%). Durante esse período, a América do Norte e Europa Ocidental tiveram uma redução na participação no mercado global, em 9,1% e 3,4%, respectivamente, enquanto a participação da América Latina aumentou em quase 50%. Outras regiões, Oriente Médio/África e Europa Oriental, também apresentaram crescimento considerável no volume de vendas ao longo do período, mas com linhas de base mais baixas. Estimativas do último relatório da OPAS sugerem que em breve os países latino-americanos alcançarão os níveis de consumo de alimentos ultraprocessados observados em países desenvolvidos (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019).

2.5.1 Classificação de alimentos segundo o grau de processamento: NOVA

A tendência observada de substituição dos alimentos *in natura* ou minimamente processados por alimentos ultraprocessados está relacionada com o processo de urbanização e, também, com a entrada de empresas transnacionais de alimentos no Brasil, que resultou em algumas mudanças no sistema alimentar tradicional (MONTEIRO; CANNON, 2012; MOREIRA *et al.*, 2018). Contudo, embora o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados fosse evidente, até o final dos anos 2000 o conhecimento sobre os efeitos do processamento de alimentos na saúde humana ainda era limitado. Diante disso, em 2009, o Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo (NUPENS/USP), criou uma classificação de alimentos, posteriormente denominada NOVA, que agrupava os itens alimentares segundo a natureza, a extensão e o propósito do processamento (MONTEIRO *et al.*, 2010), revolucionando a ciência da Nutrição.

Segundo a NOVA, o processamento de alimentos envolve processos físicos, biológicos e químicos empregados após a separação do alimento da natureza e antes deles serem consumidos ou utilizados em preparações culinárias (MONTEIRO *et al.*, 2018b). Inicialmente, a NOVA foi dividida em três grupos: 1) alimentos não processados ou minimamente processados; 2) ingredientes processados para culinária ou para indústria de alimentos; 3) produtos ultraprocessados (MONTEIRO *et al.*, 2010). Posteriormente, a classificação NOVA foi aprimorada e os alimentos foram divididos em quatro grupos: 1) alimentos *in natura* ou minimamente processados; 2) ingredientes culinários processados; 3) alimentos processados; 4) alimentos ultraprocessados (MONTEIRO *et al.*, 2016). O Quadro 1 resume os quatro grupos alimentares. Atualmente, essa classificação é utilizada em diversos países e é reconhecida por

órgãos como a FAO, a OMS e a OPAS, sendo considerada um exemplo a ser seguido (LANE *et al.*, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2016; MONTEIRO *et al.*, 2018b).

Quadro 1 - Classificação de alimentos segundo a NOVA.

Grupo alimentar	Natureza, extensão e propósito do processamento	Exemplos
Grupo 1 - Alimentos <i>in natura</i> ou minimamente processados	<p>Incluem alimentos <i>in natura</i> que são partes comestíveis obtidas diretamente das plantas (sementes, frutos, folhas, caules, raízes) ou de animais (músculos, vísceras, ovos, leite), cogumelos, algas e água, após deixarem a natureza. Incluem também alimentos minimamente processados que são aqueles que sofreram alterações por processos como a remoção de partes não comestíveis ou indesejadas, secagem, trituração, moagem, fracionamento, pasteurização, refrigeração, congelamento, envase/embalagem, dentre outros.</p> <p>Propósito: aumentar a durabilidade dos alimentos, assim como facilitar ou diversificar a preparação de alimentos.</p>	<p>Frutas (frescas, resfriadas, congeladas ou secas) ou sucos de frutas sem adição de açúcar ou outras substâncias, vegetais (frescos, resfriados, congelados) ou sucos de vegetais sem adição de açúcar ou outras substâncias, raízes e tubérculos (<i>in natura</i>, resfriado ou congelado); grãos como arroz integral, parboilizado ou branco; milho em grão ou espiga; leguminosas como feijões, lentilhas e grão de bico (a granel ou embalados); cogumelos (frescos ou secos); carnes, aves, peixes e frutos do mar (frescos, resfriados ou congelados), ovos, leites (pasteurizado ou em pó), grãos, flocos ou farinhas de milho, trigo, aveia ou mandioca; massas à base de farinhas; oleaginosas sem adição de sal ou açúcar; especiarias como pimenta, cravo e canela; ervas como tomilho e hortelã (frescas ou secas); iogurte natural sem adição de açúcar ou outras substâncias; chá, café e água potável.</p>
Grupo 2 - Ingredientes culinários processados	<p>Incluem substâncias obtidas diretamente de alimentos do grupo 1 ou da natureza por processos como prensagem, refino, moagem e secagem, sendo raramente consumidas na ausência dos alimentos do grupo 1.</p> <p>Propósito: criar produtos que serão usados para preparar, temperar e cozinhar alimentos do grupo 1 em cozinhas domésticas e de restaurantes.</p>	<p>Sal extraído de minas ou da água do mar; açúcar e melaço obtidos da cana ou da beterraba; mel extraído de favos de colmeias; vinagre, óleos vegetais extraídos de azeitonas ou sementes; manteiga e gordura animal (banha de porco); amidos extraídos do milho e outras plantas.</p>

Grupo 3- Alimentos processados	<p>Incluem alimentos produzidos a partir da adição de açúcar, óleo, sal ou outra substância do grupo 2 aos alimentos do grupo 1. Os processos incluem diferentes métodos de conservação, cozimento ou fermentação não alcoólica. Esses alimentos, em geral, possuem dois ou três ingredientes e podem conter aditivos usados para preservação do alimento.</p> <p>Propósito: aumentar a durabilidade dos alimentos do grupo 1 ou modificar suas qualidades sensoriais.</p>	<p>Vegetais e legumes em conserva; frutas em calda; oleaginosas adicionadas de sal ou açúcar; carnes salgadas ou defumadas; peixes conservados em óleo ou água e sal; queijos; pães e bebidas alcoólicas produzidas por fermentação, como cerveja, cidra e vinho.</p>
Grupo 4 - Alimentos ultraprocessados	<p>Incluem formulações industriais elaboradas com cinco ou mais ingredientes, dentre eles açúcar, óleos, gorduras, sal, antioxidantes, estabilizantes e conservantes, assim como aditivos que imitam cor, sabor e outras características sensoriais dos alimentos do grupo 1 e de preparações culinárias desses alimentos ou que disfarçam atributos sensoriais indesejáveis do produto final. Os alimentos ultraprocessados, em geral, apresentam pequena ou nenhuma proporção de alimentos do grupo 1. As substâncias presentes nesses alimentos incluem caseína, lactose, soro de leite e glúten, óleos hidrogenados ou interestereificados, hidrolisados proteicos, isolado proteico de soja, maltodextrina, açúcar invertido e xarope de milho com alto conteúdo em frutose. Classes de aditivos incluem corantes, estabilizantes de cor e aroma, intensificadores de sabor, edulcorantes artificiais, agentes de carbonatação, agentes de firmeza, agentes de massa, antiaglomerantes, espumantes, antiespumantes, glaceantes, emulsificantes, sequestrantes e umectantes. Diversos processos industriais, sem equivalentes domésticos, são empregados na fabricação de produtos ultraprocessados, como extrusão, moldagem e pré-processamento para frituras.</p> <p>Propósito: criar produtos industriais prontos para comer, beber ou aquecer, capazes de substituir todos os outros grupos de alimentos.</p>	<p>Refrigerantes e pós para refrescos; salgadinhos de pacote; sorvetes; chocolates; balas e guloseimas; pães de forma, de <i>hot dog</i> ou de hambúrguer; pães doces; biscoitos; bolos e misturas para bolo; ‘cereais’ matinais e ‘barras de cereais’; bebidas ‘energéticas’; bebidas lácteas; iogurtes 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; vários produtos congelados prontos para aquecer incluindo tortas, pratos de massa e pizzas pré-preparadas; extratos de carne de frango ou de peixe empanados do tipo <i>nuggets</i>, salsicha, hambúrguer e outros produtos de carne reconstituída, e sopas, macarrão e sobremesas ‘instantâneas’. Nesse grupo incluem também as bebidas alcoólicas destiladas, como uísque, gin, rum e vodca.</p>

Fonte: Adaptado de Monteiro *et al.* (2016).

2.5.2 Consumo de alimentos ultraprocessados e doenças crônicas não transmissíveis

As mudanças nos padrões alimentares das populações decorrentes do processamento de alimentos têm sido acompanhadas pelo aumento das DCNT. Estudos de revisão sistemática (CHEN *et al.*, 2020; ELIZABETH *et al.*, 2020; SILVA MENEGUELLI *et al.*, 2020) e meta-análises (LANE *et al.*, 2020; PAGLIAI *et al.*, 2020) com dados de diferentes países reforçam a relação entre o consumo elevado de alimentos ultraprocessados e inúmeras DCNT, como sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, síndrome metabólica, DCV, depressão e câncer.

Pesquisas realizadas no Brasil e em outros países, incluindo estudos ecológicos (JUUL; HEMMINGSSON *et al.*, 2015; MONTEIRO *et al.*, 2018a; VANDEVIJVERE *et al.*, 2019) transversais (ADAMS; WHITE, 2015; CANELLA *et al.*, 2014; JUUL *et al.*, 2018; LOUZADA *et al.*, 2015; NARDOCCI *et al.*, 2018; RAUBER *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2018) e longitudinais (CANHADA *et al.*, 2020; MENDONÇA *et al.*, 2016), têm mostrado que o maior consumo de alimentos ultraprocessados está associado com maiores prevalências de sobrepeso e obesidade, assim como com maior incidência de excesso de peso entre os eutróficos. O consumo elevado de alimentos ultraprocessados está associado ainda com maior circunferência da cintura e/ou obesidade abdominal (CANHADA *et al.*, 2020; JUUL *et al.*, 2018; RAUBER *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2018). A relação causal entre consumo de alimentos ultraprocessados e ganho de peso foi confirmada por Hall *et al.* (2019) em ensaio clínico com 20 adultos saudáveis admitidos no *National Institutes of Health Clinical Center* e randomizados para receber, alternadamente, dois tipos de dietas por 14 dias cada. Os resultados do estudo revelaram que a exposição a dieta composta por alimentos ultraprocessados esteve associada com ganho de peso, enquanto a exposição a dieta composta por alimentos não processados esteve associada à perda de peso.

O consumo de alimentos ultraprocessados também esteve associado com outros fatores de risco cardiometabólicos. Estudo prospectivo com dados do projeto *Seguimiento Universidad de Navarra* (SUN) revelou que, entre indivíduos sem comorbidades, o maior consumo de alimentos ultraprocessados (5 porções/dia vs 2,1 porções/dia) esteve associado com um risco 21% (HR: 1,21; IC 95%: 1,06-1,37) maior de desenvolver hipertensão arterial (MENDONÇA *et al.*, 2017). Resultados parecidos também foram encontrados por Scaranni *et al.* (2021) ao avaliarem a associação entre o maior consumo de alimentos ultraprocessados (35,0% vs 14,5% do total calórico) e incidência de hipertensão arterial na coorte ELSA-Brasil (OR: 1,23, IC 95%: 1,06-1,44). Adicionalmente, resultados do estudo prospectivo *NutriNet-Santé* também mostraram associação positiva entre o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados e maior risco de *diabetes mellitus* (SROUR *et al.*, 2020), enquanto estudo transversal com dados do NHANES mostrou que o consumo elevado de alimentos ultraprocessados esteve associado com uma maior prevalência de síndrome metabólica

(MARTINEZ STEELE *et al.*, 2019). Lopes *et al.* (2018) também encontraram associação positiva entre consumo de alimentos ultraprocessados e níveis de PCR-us em mulheres da coorte ELSA-Brasil, contudo, essa associação deixou de existir após inclusão da variável IMC no modelo. Já Nasreddine *et al.* (2017) não encontraram associação entre consumo de alimentos ultraprocessados e prevalência de síndrome metabólica ou de seus componentes em adultos libaneses.

Outros estudos com dados da coorte *NutriNet-Santé* revelaram ainda associação positiva entre consumo elevado de alimentos ultraprocessados e risco aumentado de doenças cardiovasculares, coronarianas e cerebrovasculares (SROUR *et al.*, 2019), câncer em geral e câncer de mama (FIOLET *et al.*, 2018) e sintomas depressivos (ADJIBADE *et al.*, 2019). O consumo elevado de alimentos ultraprocessados também esteve associado com uma maior incidência de depressão entre os participantes do projeto SUN (GOMEZ-DONOSO *et al.*, 2019).

Estudos prospectivos realizados em diferentes populações, dentre eles *NutriNet-Santé*, NHANES III, SUN e *Moli-sani*, revelaram ainda associação positiva entre consumo de alimentos ultraprocessados e maior risco de morte por todas as causas (BLANCO-ROJO *et al.*, 2019; BONACCIO *et al.*, 2021; KIM; HU; REBHOLZ, 2019; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019; ROMERO FERREIRO *et al.*, 2021; SCHNABEL *et al.*, 2019) e por DCV (BONACCIO *et al.*, 2021; JUUL *et al.*, 2021b; ZHONG *et al.*, 2021). Kim, Hu, Rebholz (2019) ao avaliarem a frequência diária de consumo de alimentos ultraprocessados entre os participantes do estudo prospectivo NHANES III, acompanhados por aproximadamente 19 anos, relataram um maior risco de morte por todas as causas (HR: 1,31; IC 95%: 1,09-1,58) associado ao consumo mais frequente de alimentos ultraprocessados (>5 vs <2,6 vezes/dia). Vale ressaltar que a associação se manteve mesmo após ajuste por potenciais mediadores (IMC, *status* de hipertensão arterial, colesterol total e taxa de filtração glomerular) e, também, após ajuste por indicador de qualidade da dieta. Contudo, os autores não encontraram nenhuma associação entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por DCV. Adicionalmente, dados da coorte espanhola *Diet and Risk of Cardiovascular Diseases in Spain* (DRECE), com tempo médio de seguimento de 27 anos, também mostraram um risco 15% maior (HR: 1,15; IC 95%: 1,03-1,27) de morte por todas as causas a cada aumento de 10% na contribuição calórica de alimentos ultraprocessados na dieta (ROMERO FERREIRO *et al.*, 2021).

Rico-Campà *et al.* (2019) ao avaliarem os participantes do projeto SUN, com tempo mediano de seguimento de 10,4 anos, encontraram que indivíduos do 4º quartil de consumo de alimentos ultraprocessados (>4 porções/dia) apresentaram risco 62% maior (HR: 1,62; IC 95%: 1,13-2,33) de morte por todas as causas quando comparados aos indivíduos do 1º quartil (<2 porções/dia), após ajustes por confundidores. Quando avaliado o consumo de alimentos ultraprocessados como variável contínua, os autores observaram que o aumento de uma porção de ultraprocessados esteve associado com um risco 18% maior de morte por todas as causas (HR: 1,18; IC 95%: 1,05-1,33). Outros estudos,

com tempo de seguimento de aproximadamente 7 anos, também encontraram resultados semelhantes. Blanco-Rojo e colaboradores (2019) ao avaliarem dados da coorte espanhola *Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain* (ENRICA) também encontraram associação positiva entre o maior consumo de alimentos ultraprocessados (42,8% do total calórico ou 641,2 g/d) e maior risco de morte por todas as causas quando comparado ao menor consumo (8,7% do total calórico ou 156 g/d). Schnabel *et al.* (2019) ao analisarem os dados da coorte *NutriNet-Santé*, revelaram que, após ajuste por inúmeros confundidores, o aumento de 10% na proporção de alimentos ultraprocessados consumida (g/d) resultou em um risco 14% maior de morte por todas as causas (HR: 1,14; IC 95%: 1,04-1,27). No entanto, os autores destacaram que os resultados perderam significância estatística em análises de sensibilidade com exclusão dos primeiros dois anos de seguimento e de participantes com diagnóstico de câncer e DCV.

Diferente do que foi observado nos estudos NHANES III (KIM; HU; REBHOLZ, 2019) e SUN (RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019), Zhong e colaboradores (2021) ao avaliarem participantes do estudo *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian* (PLCO) *Cancer Screening Trial*, por um período de aproximadamente 13,5 anos, encontraram que indivíduos do 5º quintil de consumo de alimentos ultraprocessados (>4 porções/dia) apresentaram um risco aumentado de morte por DCV (HR: 1,50; IC 95%: 1,36–1,64) e por doenças cardíacas (HR: 1,68; IC 95%: 1,50–1,87) quando comparados aos indivíduos do 1º quintil (<0,5 porção/dia). No entanto, nenhuma associação foi encontrada para mortalidade cerebrovascular. Os resultados desse estudo revelaram ainda que análise dose-resposta mostrou um padrão não linear entre consumo de alimentos ultraprocessados e mortalidade por DCV e por doença cardíaca, sendo observado um risco aumentado de morte a partir do consumo de 2,4 porções/dia e 2,3 porções/dia, respectivamente, mas nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada abaixo dessas quantidades.

Juul *et al.* (2021b) também encontraram associação positiva entre o maior consumo de alimentos ultraprocessados e maior risco de eventos cardiovasculares, como DCV (HR: 1,07; IC 95%: 1,03-1,12) e doença coronariana (HR: 1,09; IC 95%: 1,10-3,28), assim como DCV geral (HR: 1,05; IC 95%: 1,02-1,08) e mortalidade cardiovascular (HR: 1,09; IC 95%: 1,02-1,16) entre participantes do estudo *Framingham Offspring Cohort*, após 18 anos de seguimento. Contudo, nenhuma associação foi encontrada entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por todas as causas (JUUL *et al.*, 2021b). Adicionalmente, Bonaccio *et al.* (2021) ao avaliarem dados da coorte italiana *Moli-sani*, com tempo mediano de seguimento de 8,2 anos, também encontraram associação positiva entre a maior proporção (g/d) de alimentos ultraprocessados na dieta (4º quartil: >14,6% vs 1º quartil: <6,6%) e o risco de morte por todas as causas (HR: 1,32; IC 95%: 1,15-1,53), por DCV (HR: 1,65; IC 95%: 1,29- 2,11) e por doença cerebrovascular (HR: 1,63; IC 95%: 1,19-2,25), mas nenhuma

associação com o risco de morte por câncer. Os resultados encontrados foram mantidos mesmo após ajuste pelo escore da dieta mediterrânea, resultando apenas em uma leve atenuação das estimativas.

Vale ressaltar que os estudos utilizaram diferentes formas para mensurar o consumo de alimentos ultraprocessados. A contribuição calórica de alimentos ultraprocessados na dieta foi utilizada em diversos estudos durante muitos anos e, ainda hoje, é usada em tantos outros. Entretanto, estudos mais recentes têm adotado a estimativa da proporção de peso (g/d) de alimentos ultraprocessados na dieta ou o consumo diário em gramas. Estas formas têm sido preferidas uma vez que existem alimentos ultraprocessados que não fornecem energia, por exemplo, as bebidas adoçadas artificialmente, e também devido a presença de fatores não nutricionais relacionados ao processamento de alimentos, como contaminantes neoformados e aditivos (BONACCIO *et al.*, 2021; SCHNABEL *et al.*, 2019; SROUR *et al.*, 2019). Há ainda estudos que avaliaram o consumo de alimentos ultraprocessados em porções/dia (JUUL *et al.*, 2021b; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019; ZHONG *et al.*, 2021), enquanto outro estudo (KIM; HU; REBHOLZ, 2019) avaliou a frequência diária de consumo de alimentos ultraprocessados. No entanto, o uso da frequência de consumo não é o método mais indicado já que não se trata de uma estimativa quantitativa. Vale destacar que o uso de diferentes formas para estimar o consumo de alimentos ultraprocessados pode limitar a comparação dos resultados entre os estudos.

Por fim, embora existam evidências consistentes relacionando o consumo de alimentos ultraprocessados com inúmeras DCNT e com o risco de morte por todas as causas, nenhum estudo investigou especificamente se o consumo desses alimentos aumenta o risco de morte por DCNT. Portanto, considerando que as DCNT respondem por mais de dois terços do total de mortes no Brasil e no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), o presente estudo traz uma contribuição importante ao conhecimento acumulado, pois agrega especificidade. Além disso, o presente estudo corrobora na investigação da relação entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por DCV, uma vez que resultados de estudos prévios são divergentes.

2.5.2.1 Consumo de alimentos ultraprocessados e qualidade da dieta

Estudos recentes revelam que o consumo elevado de alimentos ultraprocessados tem sido associado com um maior consumo calórico e, também, com um consumo elevado de açúcares livres, gorduras totais, saturadas e *trans* (LOUZADA *et al.*, 2015; LOUZADA *et al.*, 2018). As características dos alimentos ultraprocessados, somado ao fato do consumo desses alimentos estar associado com um estilo de vida não saudável e com uma baixa qualidade da dieta, podem explicar os resultados encontrados nos estudos. Dessa forma, diante do consumo elevado de alimentos ultraprocessados observado no Brasil e em outros países, acredita-se que limitar o consumo desses

alimentos irá contribuir para redução da carga global de DCNT (BONACCIO *et al.*, 2021; HALL *et al.*, 2019; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019; ZHONG *et al.*, 2021).

Blanco-Rojo *et al.* (2019) encontraram resultados favoráveis ao investigarem por meio de modelos hipotéticos o efeito da substituição dos alimentos ultraprocessados por outros grupos de alimentos, considerando a mesma oferta calórica. Os resultados do estudo revelaram que embora a substituição de alimentos ultraprocessados por alimentos processados não tenha apresentado resultados significantes, a substituição dos ultraprocessados por alimentos *in natura* ou minimamente processados esteve inversamente associada com o risco de morte por todas as causas.

Outros dois estudos com dados de aquisição domiciliar de alimentos do Reino Unido (MOREIRA *et al.*, 2015) e do Brasil (MOREIRA *et al.*, 2018) também encontraram resultados favoráveis associados a diferentes cenários. Estudo realizado no Reino Unido mostrou que, ao considerar um cenário ideal, em que a ingestão de sal, gordura saturada e gordura *trans* referente ao grupo 3 (alimentos processados e ultraprocessados) fosse reduzida aos níveis observados nos grupos 1 (alimentos não processados) e 2 (ingredientes culinários processados), uma redução de 13% no risco de morte por DCV seria esperada até 2030, o que equivale a aproximadamente 22055 menos mortes por DCV. Já em um cenário mais realista, em que o consumo de sal, gordura saturada e gordura *trans* referente ao grupo 3 fosse reduzido não apenas aos níveis observados nos grupos 1 e 2, mas que considerasse também alimentos processados, a redução no risco de morte por DCV seria de aproximadamente 10% até 2030, ou seja, aproximadamente 17060 mortes por DCV seriam evitadas (MOREIRA *et al.*, 2015).

Já o estudo realizado no Brasil considerou três cenários distintos. No cenário A (modesto), o consumo de gordura saturada, gordura *trans*, sal e açúcar de adição dos alimentos ultraprocessados (grupo 4) e dos ingredientes culinários processados (grupo 2) foram reduzidos em 25%. Já no cenário B (ideal), considerou-se uma redução de 50% dos mesmos nutrientes tanto no grupo 4 quanto no grupo 2, enquanto no cenário C (otimista) reduziu-se a ingestão desses nutrientes em 75% e 50%, respectivamente, nos grupos 4 e 2. Além disso, a energia que era proveniente dos alimentos ultraprocessados (grupo 4) foi proporcionalmente substituída por alimentos *in natura* e minimamente processados (grupo 1) em cada um dos três cenários. Considerando os cenários A, B e C, os autores concluíram que aproximadamente 21100, 44190 e 111140 mortes por DCV poderiam ser evitadas até 2030, isso equivale a uma redução de 5,5%, 11% e 29%, respectivamente (MOREIRA *et al.*, 2018).

Dessa forma, o conjunto de resultados apresentados corrobora as evidências de estudos anteriores sobre a necessidade de ações de saúde pública voltadas para a restrição do consumo de alimentos ultraprocessados e incentivo ao consumo de alimentos não processados, além da melhoria da qualidade da dieta (BLANCO-ROJO *et al.*, 2019; HALL *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2015). No Brasil, a segunda edição do Guia Alimentar para a População Brasileira (BRASIL, 2014b), publicado

em 2014, enfatiza a importância do consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e desestimula o consumo de alimentos ultraprocessados, além de destacar aspectos sociais e culturais das práticas alimentares. O Brasil foi o primeiro país a utilizar a classificação NOVA para fazer recomendações em seus guias alimentares (BORTOLINI *et al.*, 2019), tais medidas tiveram um impacto direto na formulação de políticas públicas no Brasil, além de influenciar publicações semelhantes em outros países, como Israel, Canadá e Uruguai (JUUL *et al.*, 2021b; LANE *et al.*, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2018b). Contudo, mais políticas públicas são necessárias tendo em vista o efeito nocivo do consumo de alimentos ultraprocessados para a saúde.

2.5.2.2 Consumo de alimentos ultraprocessados e doenças crônicas não transmissíveis: mecanismos explicativos

Os mecanismos explicativos da associação entre consumo elevado de alimentos ultraprocessados e o desenvolvimento de diversas DCNT, incluindo as cardiometabólicas, estão relacionados com o perfil nutricional desses alimentos, caracterizado por elevada densidade energética e altas concentrações de açúcares, sódio e gorduras saturadas e *trans*, além do reduzido teor de fibras, vitaminas, minerais e proteínas. Essas propriedades, somada a presença de aditivos alimentares e outros componentes, tornam esses alimentos hiperpalatáveis, convenientes, acessíveis e duráveis, contribuindo para o consumo exacerbado e despercebido dos alimentos ultraprocessados (JUUL; VAIDEAN; PAREKH, 2021; MONTEIRO *et al.* 2010, ELIZABETH *et al.*, 2020; PAGLIAI *et al.*, 2020).

Entretanto, existem outros mecanismos relacionados com o efeito nocivo dos alimentos ultraprocessados para a saúde. Evidências recentes sugerem que mudanças na matriz alimentar decorrentes do processamento de alimentos, como a estrutura e tamanho das partículas de alimentos, interferem na biodisponibilidade de nutrientes, na cinética digestiva, no potencial de saciedade e até mesmo na capacidade antioxidante, além de interferir na microbiota intestinal (JUUL *et al.*, 2021b; LANE *et al.*, 2020). Dessa forma, além do perfil nutricional pobre, as alterações geradas pelo processamento desses alimentos podem promover um processo pró-inflamatório no organismo, resultado de alterações na composição e, também, no metabolismo da microbiota intestinal, corroborando para o surgimento de diversas doenças metabólicas e cardiovasculares (LANE *et al.*, 2020; PAGLIAI *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2020). A presença de aditivos alimentares artificiais, especificamente os emulsificantes, nos alimentos ultraprocessados têm sido associados com a indução da inflamação e com distúrbios cardiometabólicos em experimentos celulares e também com animais (LANE *et al.*, 2020). Outros aditivos, como adoçantes não calóricos e também os emulsificantes, têm sido associados com alterações na microbiota (CHASSAING *et al.* 2017; LANE *et al.*, 2020),

enquanto sais de fosfato inorgânicos parecem aumentar o risco de doenças renais e cardiovasculares (CALVO; MOSHFEGH; TUCKER, 2013).

A exposição a substâncias químicas exógenas, especialmente aos chamados disruptores endócrinos, também está associada com inúmeros prejuízos à saúde (HEINDEL *et al.*, 2017; PAGLIAI *et al.*, 2020). Os disruptores endócrinos são substâncias utilizadas durante o processo industrial e na produção de uma série de produtos, incluindo alimentos e embalagens de alimentos, que interferem em vários aspectos da ação hormonal (HEINDEL *et al.*, 2017). Alguns compostos químicos, por exemplo, diclorodifeniltricloroetano, tributílo-estanho e ftalatos, podem alterar a regulação do balanço energético, aumentar o número de células adiposas e favorecer o acúmulo de gordura (HEINDEL; NEWBOLD; SCHUG, 2015; HEINDEL *et al.*, 2017). Já outros, como a acroleína, formada durante o aquecimento da gordura, e a acrilamida, presente nos produtos alimentícios tratados termicamente, foram associados a um risco aumentado de DCV (PAGLIAI *et al.*, 2020) e câncer (LANE *et al.*, 2020). Outros compostos comumente presentes em embalagens plásticas de alimentos ultraprocessados, como o bisfenol A e o bisfenol S, estão associados a um risco aumentado de distúrbios cardiometabólicos (PAGLIAI *et al.*, 2020).

2.6 Justificativa

Mudanças nos padrões alimentares caracterizadas pelo aumento do consumo de alimentos ultraprocessados e redução do consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, incluindo os laticínios, têm sido acompanhadas pelo aumento na prevalência de diversas DCNT (SCHMIDT *et al.*, 2011). No Brasil, a dieta inadequada constitui uma das principais causas de DALYs e mortes por DCNT (MACHADO *et al.*, 2022), representando um grande desafio para o país.

Estudos recentes têm mostrado um efeito benéfico do consumo de laticínios sobre a saúde cardiovascular (ALEXANDER *et al.*, 2016) e fatores de risco cardiometabólicos (ALVAREZ-BUENO *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2015; SOEDAMAH-MUTHU *et al.*, 2012). Estudos com dados do ELSA-Brasil corroboram as atuais evidências (DREHMER *et al.*, 2015; DREHMER *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2020). O consumo de laticínios tem sido associado ainda com menor risco de morte, incluindo mortes por DCV (BONTHUIS *et al.* 2010; DEGHAN *et al.*, 2018; FARVID *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2014; KONDO *et al.*, 2013; MAZIDI *et al.*, 2018; PALA *et al.*, 2019; PRAAGMAN *et al.*, 2015; TALAEI *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2015). Entretanto, ainda existem inconsistências sobre o efeito dos laticínios, principalmente de subgrupos específicos como laticínios com alto teor de gordura e fermentados, sobre o risco de morte.

Por outro lado, evidências acumuladas até o momento, incluindo resultados do ELSA-Brasil, têm mostrado um efeito nocivo do consumo de alimentos ultraprocessados sobre diversas DCNT,

como sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial, síndrome metabólica, dentre outras (CHEN *et al.*, 2020; LANE *et al.*, 2020; PAGLIAI *et al.*, 2020; SILVA MENEGUELLI *et al.*, 2020). Estudos realizados em diferentes países mostraram ainda que o consumo elevado de alimentos ultraprocessados está associado com maior risco de morte por todas as causas (BLANCO-ROJO *et al.*, 2019; BONACCIO *et al.*, 2021; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019; ROMERO FERREIRO *et al.*, 2021; SCHNABEL *et al.*, 2019) e por DCV (BONACCIO *et al.*, 2021; JULL *et al.*, 2021b; ZHONG *et al.*, 2021). Entretanto, embora a associação entre consumo de alimentos ultraprocessados e mortalidade geral pareça consistente, nenhum estudo investigou especificamente se o consumo desses alimentos está associado com risco de morte por DCNT. Além disso, estudos que investigaram a relação entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por DCV apresentaram resultados divergentes.

Dessa forma, diante do padrão alimentar observado no país e do impacto das práticas alimentares sobre a saúde e sobre o risco de morte, o presente estudo buscou ampliar o conhecimento e o entendimento da relação entre consumo de laticínios e de alimentos ultraprocessados e risco de morte. E, apesar do ELSA-Brasil ser uma coorte de servidores públicos com baixo nível de desigualdade socioeconômica, este estudo traz uma contribuição importante para a literatura, já que se trata de um país de dimensões continentais e com importantes diferenças regionais. Adicionalmente, estudos desta natureza são extremamente relevantes para orientar na elaboração e implementação de políticas públicas para controle das DCNT.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar se o consumo de laticínios e de alimentos ultraprocessados está associado com risco de morte entre os participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

3.2 Objetivos específicos

- Investigar se o consumo de laticínios totais e seus subgrupos (alto e baixo teor de gordura, fermentados e leite) na linha de base do ELSA-Brasil está associado com risco de morte por doenças cardiovasculares em 8 anos de seguimento (Artigo 1).

- Avaliar a associação entre o consumo de laticínios totais e seus subgrupos na linha de base do ELSA-Brasil e mudanças nos níveis de proteína C-reativa ultrasensível em aproximadamente 4 anos de seguimento (Artigo 1).

- Investigar se o consumo de alimentos ultraprocessados na linha de base do ELSA-Brasil está associado com risco de morte por todas as causas, por doenças crônicas não transmissíveis e por doenças cardiovasculares em 8 anos de seguimento (Artigo 2).

4 MÉTODOS

4.1 População de estudo

4.1.1. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. O objetivo principal desse estudo é investigar os determinantes sociais, contextuais, comportamentais e biológicos da incidência de DCNT, em particular das DCV e do *diabetes mellitus* (AQUINO *et al.*, 2012).

A amostra do ELSA-Brasil incluiu 15105 servidores públicos, ativos ou aposentados, com idade entre 35 e 74 anos, convidados ou recrutados a partir de listas de funcionários fornecidas pelas instituições. Foram excluídos do estudo servidores que relataram intenção de deixar a instituição, gestantes ou mulheres que estiveram grávidas há menos de quatro meses da primeira entrevista, pessoas com comprometimento cognitivo severo e os aposentados que residiam fora da região metropolitana. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de estimativas de incidências de *diabetes mellitus* e infarto agudo do miocárdio na população brasileira e considerou as diferenças de sexo e possíveis perdas de seguimento (AQUINO *et al.*, 2012).

A linha de base do ELSA-Brasil aconteceu entre 2008 e 2010 e foi composta por duas fases. A primeira constituiu da realização de uma breve entrevista e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), enquanto a segunda foi caracterizada pela visita ao centro de investigação para realização de exames clínicos e laboratoriais e entrevistas face a face. As entrevistas avaliaram características sociodemográficas, econômicas e comportamentais, bem como a história ocupacional, história médica pregressa, história familiar de doenças, uso de medicamentos, dentre outras questões. As entrevistas e exames se repetem a cada 3-4 anos e o estado de saúde dos participantes é atualizado também por meio das ligações anuais de seguimento (AQUINO *et al.*, 2012). O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino e pesquisa participantes (ANEXO A).

Em cada artigo foram incluídos todos os participantes da linha de base do ELSA-Brasil e adotados critérios de exclusão específicos considerando as variáveis explicativas e desfecho de cada análise.

4.2 Variáveis do estudo

4.2.1 Consumo alimentar no ELSA-Brasil

O consumo alimentar no ELSA-Brasil foi avaliado na linha de base por meio de um questionário de frequência alimentar (QFA) semi-quantitativo com 114 itens alimentares. O QFA foi validado para avaliar o consumo alimentar habitual referente aos 12 meses antecedentes à realização da entrevista e para cada item alimentar foi registrado o tipo, a quantidade e a frequência de consumo (MOLINA *et al.*, 2013a). O instrumento apresentou confiabilidade satisfatória para todos os nutrientes e validade relativa razoável para energia, macronutrientes, cálcio, potássio e vitaminas C e E (MOLINA *et al.*, 2013b).

A quantificação dos nutrientes provenientes do QFA foi elaborada com base no cálculo: quantidade de porções consumidas por vez x peso/medida da porção x frequência do consumo x composição nutricional da porção do alimento. Os dados foram transformados em consumo diário e expressos em gramas (g) ou mililitros (ml). A composição nutricional dos itens alimentares foi obtida utilizando o software *Nutrition Data System for Research* (NDSR), da Universidade de Minnesota, e com base na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (MOLINA *et al.*; 2013a).

4.2.1.1 Consumo de laticínios totais e seus subgrupos

Os laticínios presentes no QFA do ELSA-Brasil e utilizados para a determinação do consumo de laticínios totais no presente estudo, incluem: leite (integral, semidesnatado, desnatado), iogurte (normal e *light*), queijo (brancos e amarelos), requeijão (normal e *light*), manteiga, sorvete e sobremesas a base de leite. Além do consumo de laticínios totais foi avaliado o consumo de seus subgrupos, compostos por: laticínios com alto teor de gordura (queijo amarelo e requeijão, leite e iogurte normais); laticínios com baixo teor de gordura (queijo branco, leite desnatado, leite semidesnatado e requeijão e iogurte *light*) e laticínios fermentados (queijos, requeijões e iogurtes). Adicionalmente, avaliou-se o consumo de leite total, tendo em vista se tratar do laticínio mais consumido entre os participantes do ELSA-Brasil.

O consumo em g/d de laticínios totais e seus subgrupos foi ajustado por calorias totais segundo o método residual (WILLETT, 2012). Para cada variável explicativa o resíduo foi obtido a partir da regressão linear simples, utilizando o total de energia ingerida como variável independente e o resíduo da variável explicativa em questão como variável dependente. Os resíduos gerados pelas regressões apresentaram média igual à zero e por essa razão foi adicionada uma constante para obtenção de um

valor “real”. Os resíduos obtidos para laticínios totais e seus subgrupos representam o consumo do alimento que não é explicado pelo consumo calórico total. Posteriormente, as variáveis laticínios totais e seus subgrupos foram categorizadas em quartis sexo específicos, sendo o primeiro quartil (menor consumo) a categoria de referência em todas as análises.

4.2.1.2 Consumo de alimentos ultraprocessados

A variável de interesse no estudo, consumo de alimentos ultraprocessados, foi criada a partir da classificação dos itens alimentares do QFA ELSA-Brasil aplicado na linha de base segundo a classificação NOVA, como parte de uma tese de doutorado (SIMÕES, 2018). A classificação do QFA ELSA-Brasil contou com a colaboração de uma especialista que integra o NUPENS, grupo este que propôs a NOVA, e também de especialistas de cada centro de investigação do ELSA-Brasil. A NOVA agrega os alimentos consumidos de acordo com a natureza, extensão e o propósito do processamento dos alimentos em 4 grupos distintos: Grupo 1 – alimentos *in natura* ou minimamente processados; Grupo 2 – ingredientes culinários processados; Grupo 3 – alimentos processados e Grupo 4 – alimentos ultraprocessados (MONTEIRO *et al.*, 2016).

Inicialmente, os itens alimentares do QFA ELSA-Brasil foram identificados e classificados segundo os quatro grupos de alimentos definidos na NOVA. Contudo, em decorrência da complexidade em classificar alguns alimentos dentro dos quatro grupos propostos, optou-se por agrupar os grupos 1 e 2. Dessa forma, os itens alimentares do QFA ELSA-Brasil foram classificados em 3 grupos: Grupo 1 - alimentos *in natura* ou minimamente processados e ingredientes culinários processados; Grupo 2 - alimentos processados; Grupo 3 - alimentos ultraprocessados (SIMÕES, 2018).

O consumo de alimentos ultraprocessados foi estimado por meio da soma da quantidade consumida (g/d) de cada item alimentar pertencente ao grupo de alimentos ultraprocessados. No presente estudo, a contribuição de pão francês foi obtida a partir dos registros alimentares utilizados no processo de validação do QFA ELSA-Brasil (MOLINA *et al.*, 2013b), uma vez que o pão francês, pão branco, pão sírio e pão torrado foram considerados um único item alimentar no QFA ELSA-Brasil aplicado na linha de base, impedindo assim a diferenciação do consumo de pão francês, alimento processado, dos demais pães ultraprocessados. A proporção de pão francês (alimento processado) estimada a partir dos registros alimentares foi de 21,5%, enquanto o restante foi referente aos demais pães (alimentos ultraprocessados).

Para a estimativa da proporção de alimentos ultraprocessados na dieta, dividiu-se a soma de alimentos ultraprocessados (g/d) sobre o total de alimentos e bebidas ingeridos (g/d). No presente estudo, optou-se por utilizar a proporção de peso (g/d) em vez da proporção de energia a fim de

considerar os alimentos ultraprocessados que não fornecem energia (ex. bebidas adoçadas artificialmente) e fatores não nutricionais relacionados ao processamento de alimentos (ex. contaminantes neoformados, aditivos e alterações na estrutura dos alimentos crus). O consumo de alimentos ultraprocessados foi tratado como uma variável contínua e os seus resultados expressos como incremento absoluto de 10% na proporção de alimentos ultraprocessados na dieta.

4.2.2 Marcadores inflamatórios no ELSA-Brasil

4.2.2.1 Proteína C-reativa

As variáveis PCR-us da linha de base e da segunda onda foram obtidas a partir de amostras de soro em jejum coletadas entre 07:30 e 10:30. A variável PCR-us da terceira onda não foi utilizada no presente estudo devido a sua indisponibilidade no momento das análises. Na linha de base a PCR-us foi analisada por meio de imunquímica por nefelometria (Nefelômetro BN II Siemens®) (FEDELI *et al.*, 2013), enquanto na segunda onda utilizou-se o kit comercial *Roche Diagnostics*. Os resultados foram expressos em mg/L.

Em virtude das diferenças nos kits utilizados para dosagem da PCR-us, aplicou-se uma correção para a variável PCR-us da linha de base para que a mesma se tornasse comparável à PCR-us da segunda onda. A correção foi realizada a partir de uma amostra contendo 58 indivíduos, sendo a dosagem realizada utilizando os dois métodos distintos. Inicialmente, observou-se a distribuição conjunta dos valores, posteriormente, foram selecionados 30 indivíduos com valores de PCR < 15 mg/L. Nesta amostra, uma correção linear foi aplicada, mostrando-se suficiente, uma vez que apresentou um alto valor de R^2 (0,987). O cálculo aplicado para correção foi: $0,505 + 0,919 \times \text{valor PCR-us na linha de base}$.

4.2.3 Óbitos por todas as causas, por doenças crônicas não transmissíveis e por doenças cardiovasculares no ELSA-Brasil

Dados sobre mortalidade no ELSA-Brasil foram obtidos por meio de ligações anuais de seguimento e por investigações em prontuários hospitalares e nos departamentos de recursos humanos das instituições participantes. Para acesso ao prontuário do participante foram realizadas visitas aos estabelecimentos de saúde, mediante autorização dos médicos e das instituições, estando o investigador munido de uma cópia do TCLE assinado pelo participante no momento em que aderiu ao estudo. Os prontuários foram fotografados ou copiados mantendo o sigilo das informações neles contidas (BARRETO *et al.*, 2013).

A causa básica do óbito foi definida segundo a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) a partir da revisão de registros de internações hospitalares, declaração de óbitos ou cruzamento com dados do sistema de mortalidade do Ministério da Saúde, sendo os óbitos por DCNT – que incluem óbitos por cânceres, doenças do sangue e alguns transtornos imunitários, doenças endócrino-metabólicas, transtornos mentais, DCV, doenças do sistema nervoso, do aparelho respiratório, digestivo e geniturinário, doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e doenças da pele e tecido subcutâneo – e por DCV identificados.

Os participantes foram acompanhados desde o primeiro ano da coorte até a data do óbito, perda de seguimento ou fim do presente estudo (31/12/2018), o que ocorreu primeiro.

4.2.4 Variáveis de ajuste

As variáveis de ajuste utilizadas nos dois artigos deste volume foram obtidas na linha de base por meio de entrevistas face a face e/ou exames clínicos e laboratoriais e agrupadas em características sociodemográficas, comportamentos e indicadores relacionados à saúde e comorbidades.

Com relação a variável sexo, os participantes foram classificados como feminino ou masculino, já a variável idade foi utilizada em sua forma contínua. O centro de investigação foi agrupado por região, sendo essas Sul, Sudeste e Nordeste. A escolaridade foi obtida a partir da pergunta “Qual seu grau de instrução?” e, posteriormente, os participantes foram classificados em: superior completo, médio completo, fundamental completo e até fundamental incompleto.

A prática de atividade física foi avaliada por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (IPAQ, 2005) e, em seguida, os participantes foram classificados segundo a recomendação da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010) em ativos (≥ 150 minutos/semana de atividade moderada ou ≥ 75 minutos/semana de atividade vigorosa) ou insuficientemente ativos (< 150 minutos/semana de atividade moderada ou < 75 minutos/semana de atividade vigorosa). Foram considerados fumantes aqueles participantes que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarro) ao longo da vida e que ainda fumavam à época da entrevista, enquanto os que já não fumavam mais foram classificados como ex-fumantes e aqueles que fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida ou que nunca haviam fumado foram incluídos na categoria “nunca fumou”. No presente estudo foram utilizadas as categorias fumante e não fumante, classificações estas que atenderam aos critérios específicos de cada artigo. O consumo excessivo de álcool foi obtido a partir da soma de doses de diferentes tipos de bebidas alcoólicas consumidas em gramas por semana. O consumo excessivo de álcool foi definido como ≥ 210 gramas/semana para homens e ≥ 140 gramas/semana para mulheres (PICCINELLI *et al.*, 1997).

O consumo de frutas e hortaliças foi obtido por meio do QFA a partir da soma dos itens de cada grupo e expresso em g/d. O IMC foi obtido a partir das medidas peso e altura (kg/m^2) e utilizado em sua forma contínua. O peso foi aferido em uma balança eletrônica (Toledo®, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil) com precisão de 50 g. A altura foi aferida com um estadiômetro (Seca®, Hamburgo, Alemanha) com precisão de 0,1 cm. As medidas foram realizadas por equipe devidamente treinada e certificada, estando os participantes em jejum, uniformizados, descalços e com a bexiga vazia.

As comorbidades autorreferidas usadas como variáveis de ajuste foram: *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, DCV (que inclui infarto agudo do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva e cirurgia de revascularização do miocárdio), câncer e hipercolesterolemia. Informações sobre comorbidades foram obtidas por autorrelato por meio da pergunta “*Alguma vez um médico lhe informou que o (a) senhor (a) teve ou tem alguma das seguintes condições*”, sendo as opções de resposta “não”, “sim” e, em alguns casos, “sim, somente durante a gravidez”. No presente estudo, as comorbidades associadas apenas ao período gestacional foram tratadas como ausentes.

4.3 Análise estatística

Inicialmente foi realizada análise descritiva da população de estudo com a distribuição das médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartílicos para as variáveis contínuas e das proporções para as variáveis categóricas. Em seguida, as variáveis de ajuste foram comparadas segundo consumo de laticínios totais e seus subgrupos e consumo de alimentos ultraprocessados por meio de testes T, ANOVA e Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas e testes qui-quadrado para as variáveis categóricas.

Para avaliar a associação do consumo de laticínios totais e seus subgrupos e, também, do consumo de alimentos ultraprocessados com o risco de morte foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox. Foram estimados os coeficientes brutos e ajustados dos hazard ratios (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A proporcionalidade dos riscos foi avaliada por meio dos resíduos de Schoenfeld.

Adicionalmente, no artigo 1, modelos de regressão lineares de efeitos mistos foram utilizados para avaliar a associação entre consumo de laticínios totais e seus subgrupos e mudanças longitudinais nos níveis da PCR-us em aproximadamente 4 anos de seguimento. Este tipo de análise é recomendado por se tratar de dados desbalanceados e/ou desigualmente espaçados ao longo do tempo e por permitir analisar dados com estrutura hierárquica (FAUSTO *et al.*, 2008). As variáveis laticínios totais e seus subgrupos e as variáveis de ajuste medidas na linha de base foram incluídas nos modelos como efeitos fixos, enquanto o tempo de seguimento foi inserido como efeito aleatório. Foram estimados os

coeficientes brutos e ajustados e seus respectivos IC 95% para cada modelo. O termo de interação entre variáveis de efeito fixo (laticínios totais e seus subgrupos) e o tempo de seguimento (medido pela idade em cada uma das ondas) foi inserido ao final de cada modelo. Nessas análises os coeficientes de regressão das variáveis de exposição indicam a variação média entre a PCR-us na linha de base e na segunda onda do estudo e os termos de interação estatisticamente significantes ($p < 0,05$) indicam se essas variáveis predizem mudanças longitudinais na PCR-us. Análises de resíduos foram realizadas para confirmação dos pressupostos.

Já no artigo 2, modelos de Cox splines cúbicos restritos com 3 nós, localizados nos percentis 10, 50 e 90, foram utilizados para avaliar possível relação não linear entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por todas as causas, por DCNT e por DCV. Neste estudo, foi estabelecido como referência o consumo diário de 10% de alimentos ultraprocessados, semelhante ao adotado em outros estudos da literatura (BONACCIO *et al.*, 2021; SROUR *et al.*, 2019). Testes de razão de verossimilhança foram utilizados para confirmar o pressuposto de linearidade, comparando os modelos apenas com termo linear com aqueles com termos linear e spline cúbico.

Todas as análises foram realizadas no programa estatístico STATA 14.0 (Stata Corporation, College Station, USA).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo de resultados 1

***Dairy product consumption reduces cardiovascular mortality: results
after 8 year followup of ELSABrasil***

(Reproduced with permission from Springer Nature)



Dairy product consumption reduces cardiovascular mortality: results after 8 year follow-up of ELSA-Brasil

Fernanda Marcelina Silva^{1,2} · Luana Giatti^{1,2} · Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz^{1,2} · Luisa Campos Caldeira Brant^{1,2} · Sandhi Maria Barreto^{1,2}

Received: 25 March 2021 / Accepted: 19 September 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2021

Abstract

Purpose To investigate whether the consumption of dairy products and their subgroups is associated with the risk of death from cardiovascular disease (CVD) after 8-year follow-up, and verify if dairy products predict changes in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) between two follow-up visits of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).

Methods Prospective study with 6671 participants without CVD at baseline. Consumption in grams/day of total dairy, full-fat and low-fat dairy, fermented dairy, and milk was obtained through a food frequency questionnaire and categorized into sex-specific quartiles. Cox regression and linear mixed-effect models were used to estimate associations of dairy products intake with death from CVD and changes in hs-CRP levels, respectively.

Results After adjustments, individuals in the 3rd and 4th quartiles of total dairy consumption presented, respectively, 62% (HR 0.38; 95% CI 0.15–0.99) and 64% (HR 0.36; 95% CI 0.14–0.94) lower hazards of death from CVD compared to the 1st quartile. Also, participants in the 4th quartile of milk consumption had 66% (HR 0.34; 95% CI 0.14–0.86) lower hazard to die from CVD, but only the 2nd quartile of full-fat dairy consumption indicated a lower hazard to die from CVD (HR 0.30; 95% CI 0.10–0.92). No association was observed between low-fat or fermented dairy products and cardiovascular mortality. Consumption of total dairy and their subgroups did not predict changes in hs-CRP levels after 4-year follow-up.

Conclusion Results suggest beneficial effects of total dairy and milk, but only low-to-moderate full-fat dairy consumption, on the risk of death from CVD. Assuming true effects, public policies should encourage the consumption of dairy products, especially milk.

Keywords Dairy products · Cardiovascular mortality · Inflammation · Cohort study · Diet composition · Prevention

Introduction

The association of dairy consumption with cardiovascular (CVD) mortality has been investigated in numerous studies, with inconsistent results. While some systematic reviews and meta-analyses indicate that there is no association of milk and dairy product consumption with fatal and non-fatal vascular events [1–3], other studies have shown the opposite.

For instance, the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study, with participants from 21 countries of 5 continents, showed an important protective effect of dairy consumption on the risk of cardiovascular events, as well as of total and CVD mortality [4]. A meta-analysis including 15 cohorts also observed an inverse association between dairy consumption and stroke mortality [5]. Moreover, several prospective studies in populations of different countries suggest beneficial effect of total dairy consumption and/or its subgroups on CVD mortality [6–14].

Reduction of low-grade chronic inflammation appears to account for part of the beneficial effects of dairy product intake on the risk of many non-communicable diseases (NCD) [15–18], including death from CVD [19]. Chronic low-grade inflammation is characterized by an increased level of pro-inflammatory cytokines in response

✉ Sandhi Maria Barreto
sandhi.barreto@gmail.com

¹ Faculty of Medicine and Clinical Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² Chronic and Occupational Disease Research Group (GERMINAL), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

to physiological and environmental stressors that promote a consistent, silent, low-level immune system reaction [20].

Ulven and collaborators [21] in a systematic review with 16 clinical trials identified anti-inflammatory properties related to the consumption of milk and dairy products. In addition, Bordonì et al. [16] evaluated 52 observational and intervention studies and reported a protective effect of dairy product consumption, especially fermented products, on chronic inflammation. However, other studies showed no association of dairy product consumption with inflammatory markers [22–25].

Thus, this study investigated whether the consumption of total dairy products and their subgroups (full-fat, low-fat, fermented, and milk) in the baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) is associated with the risk of death from CVD in 8 years of follow-up in individuals without established CVD at baseline. Additionally, we investigated the association of total dairy consumption and its subgroups with changes in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels between two cohort visits, about 4 years apart. Our hypothesis is that higher consumption of dairy products, particularly fermented products, is associated with a lower risk of death from CVD and a reduction in hs-CRP levels.

Methods

Study population

ELSA-Brasil is a multicenter cohort aimed to investigate social, contextual, behavioral, and biological determinants of the incidence and progression of NCD, particularly CVD and diabetes. The cohort comprises 15,105 active and retired civil servants between 35 and 74 years of age at inception, from educational and research institutions of 6 Brazilian capital cities (Belo Horizonte, São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Vitória, and Salvador). The participants were submitted to clinical and laboratory tests, and face-to-face interviews. The baseline (1st visit) took place between 2008 and 2010 and the second visit of interviews and exams, between 2012 and 2014. Information on the design, exclusion criteria and profile of the ELSA-Brasil cohort can be found in previous publications [26, 27].

All baseline participants were eligible to the mortality analysis. Baseline exclusion criteria were: (1) report of medical diagnosis of CVD ($n = 738$); (2) previous bariatric surgery ($n = 107$); (3) total caloric consumption below 500 kcal ($n = 6$) or above 6000 kcal ($n = 200$), to avoid under- and overestimation of caloric intake; (4) change in eating habits in the 6 months prior to the 1st ($n = 4372$) or 2nd visits ($n = 4251$); (5) lack of information on any of the previous listed criteria ($n = 719$); (6) participants who died in the first

year of follow-up ($n = 10$), as they probably had an underlying condition at entry. Considering overlaps, 6671 participants were included in the CVD mortality analysis (Fig. 1). Missing data on adjusting covariates were excluded during the multivariable analysis. Among the participants eligible for the mortality analyses, there were no follow-up losses.

For the analysis of changes in hs-CRP levels, participants who attended the 1st and 2nd study visits were eligible. The same exclusion criteria described above were also applied, in addition to the following: (1) hs-CRP higher than 10 mg/L at the baseline ($n = 227$), because it indicates an acute inflammatory disease; (2) reported medical diagnosis of rheumatic diseases and use of medicines for rheumatoid arthritis at the baseline ($n = 17$); (3) missing data for these variables ($n = 23$). Thus, 5793 participants were included (Fig. 1).

Study variables

CVD mortality

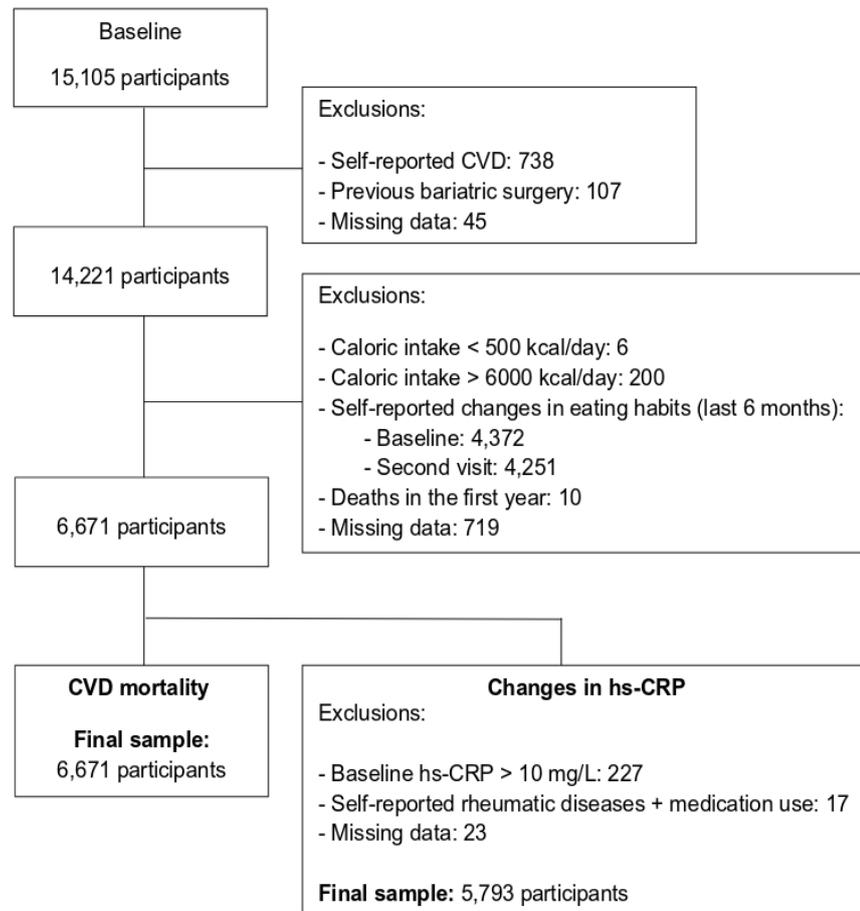
The response variable of this study was time until death due to CVD. Mortality was ascertained from participants' entry date up to December 2018 through annual follow-up calls followed by hospital records investigations [28]. The definition of the underlying cause of death followed the International Classification of Diseases (ICD-10), and it was made using hospital admissions records, death certificates or via cross-checking with data from the mortality system of the Ministry of Health. All deaths from CVD (ICD-10 I00-I99) were identified. The participants were followed from the date of entry into the study until the date of death, loss to follow-up or end of the present study (12/31/2018), whichever came first.

Change in hs-CRP

Measurements of hs-CRP levels at the 1st and 2nd visits were obtained from fasting serum samples. At baseline, the hs-CRP was analyzed by nephelometry immunochemistry (BN II, Siemens®) [29]. In the second visit, the commercial Roche Diagnostics kit was used. All the results were expressed in mg/L. To account for change in the kit used for measure hs-CRP, the 1st visit hs-CRP was corrected to become comparable to the 2nd visit hs-CRP. Hs-CRP values below the detection limit ($= 0.175$ mg/L) were assigned value of 0.0875 mg/L. The hs-CRP values were log transformed using the natural logarithm, once they were not normally distributed.

Explanatory variables

They were total dairy products and their subgroups (full-fat, low-fat, fermented, and milk), obtained from a

Fig. 1 Flow diagram of the study population

semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) at the 1st visit. The FFQ contained the type, quantity, and frequency of consumption of 114 food items. It evaluated usual food consumption 12 months prior to the interview [30] and quantified nutrients in the listed foods [31]. The FFQ showed satisfactory reliability for all nutrients and reasonable relative validity for energy, macronutrients, calcium, potassium, and vitamins C and E [31].

The dairy products investigated in the ELSA-Brasil FFQ and used to determine total dairy consumption include milk (whole, semi-skimmed, skimmed), yogurt (regular and low-fat), cheese (regular and low-fat), cream cheese (regular and low-fat), butter, ice cream and milk-based desserts. The subgroups analyzed are composed of: (a) full-fat dairy products (regular cheese, cream cheese, milk and yogurt); (b) low-fat dairy products (skimmed milk, semi-skimmed milk, and low-fat cheese, cream cheese and yogurt); (c) fermented dairy products (cheese, cream cheese, and yogurt); and (d) milk, the most consumed dairy product among the participants. The consumption in grams/day (g/d) of total dairy products and its subgroups was adjusted by total calories according to the residual method [32] and then divided into

sex-specific quartiles. The first quartile (lower consumption) was the reference category in all analyses.

Covariables

The confounding variables were also obtained at baseline through face-to-face interviews and grouped into sociodemographic characteristics, behaviors and health indicators, and comorbidities. Sociodemographic characteristics were sex, age (continuous) and educational level (university degree; high school; complete elementary school; incomplete elementary school). Behaviors and health indicators included physical activity (active: ≥ 150 min/week of moderate activity or ≥ 75 min/week of vigorous activity; insufficiently active) obtained from the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [33], smoking (nonsmoker; smoker), excessive alcohol use (excessive: men ≥ 210 g alcohol/week, women ≥ 140 g alcohol/week; and none) [34] and consumption of fruits and vegetables (g/d) obtained through the FFQ. The Body Mass Index (BMI, kg/m^2) was used continuously. Also, analyses using waist circumference (continuous) instead of BMI were performed.

Comorbidities used for adjustment included reported medical diagnosis of diabetes mellitus (no; yes), hypertension (no; yes), and hypercholesterolemia (no; yes), because such diagnoses may influence individuals' diet and are associated with CVD mortality risk.

Statistical analysis

Characteristics of the study population at entry were described according to total dairy consumption, using means and standard deviations (SD) or medians and interquartile range for the continuous variables and proportions for the categorical variables. The differences were tested using Student's *t* test and ANOVA for the continuous variables and Pearson's χ^2 test for the categorical variables.

Cox regression models were used to investigate the association between total dairy consumption and its subgroups and the risk of death from CVD. Initially, the crude hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were estimated (Model 0). In sequence, consecutive adjustments were made by sociodemographic characteristics (Model 1), by behaviors and health indicators (Model 2), and finally, we added the comorbidities (Model 3). Proportional hazard assumptions were tested using Schoenfeld's residual analysis. Additionally, subdistribution risk analyses were performed to assess the presence of competitive risks. Because subdistributed hazard ratios (SHR) were almost equal to HR (data not shown), we showed HR.

Linear mixed-effects regression models were used to verify whether the consumption of total dairy and its subgroups predicted longitudinal changes in hs-CRP levels in the follow-up period. This analysis is indicated to unbalanced and unevenly spaced longitudinal data over time, such as ours. Total dairy and its subgroups and the covariables at the baseline were included in all models as fixed effects, while the follow-up time was modeled as random effect. The regression coefficients obtained express the mean variation between the response variable (hs-CRP) at the 1st and 2nd study visits. After estimating the crude coefficients, consecutive adjustments were made for sociodemographic characteristics, behaviors and health indicators, and comorbidities. At the end of each model, an interaction term between fixed effect variables (total dairy and its subgroups) and the follow-up time (age at each visit) was inserted to test for longitudinal changes in hs-CRP across visits.

Sensitivity analyses were performed both in Cox regression models and linear mixed-effects models, excluding ice cream and milk-based desserts from the total dairy group. In addition, sensitivity analyses were conducted to verify possible differences between individuals who reported medical diagnosis of cancer at the baseline. Significant variables ($p < 0.05$) and those considered relevant a priori, such as physical activity, BMI, and comorbidities, were retained in

models regardless of their *p* value. All analyses were performed in the STATA 14.0 statistical program (Stata Corporation, College Station, USA).

Results

Among the 6671 participants included in the mortality analysis, the mean age was 52 (± 9.0) years, 50.1% were women and 54.3% reported having university degree. The median consumption of total dairy products was greater for women than men (320.6 g/d vs 219.4 g/d). As shown in Table 1, total dairy products consumption varies according to age, educational level, health behaviors and most health indicators. Table 2 presents the sex-specific medians and interquartile range of total dairy products consumption investigated in ELSA-Brasil and their subgroups (g/d), adjusted for calories.

Ninety-five deaths were identified up to 12/31/2018, being 42 deaths due to CVD, representing accumulated incidences of 1.4% and 0.6%, respectively. The mean follow-up time was 8.1 (± 0.74) years.

Results of Cox regression models indicate a beneficial effect of total dairy consumption on the risk of death from CVD. After all adjustments, individuals in the 3rd and 4th quartiles of consumption presented 62% (HR 0.38; 95% CI 0.15–0.99; $p = 0.048$) and 64% (HR 0.36; 95% CI 0.14–0.94; $p = 0.037$) lower hazards of deaths from CVD when compared to individuals in the 1st quartile (Table 3). In addition, a beneficial effect was observed for individuals in the 4th quartile (HR 0.34; 95% CI 0.14–0.86; $p = 0.022$) of milk consumption. The 3rd quartile of milk consumption also shown a borderline association with lower risk of CVD death (HR 0.41; 95% CI 0.16–1.01; $p = 0.053$) (Table 3).

The consumption of dairy products according to fat content presented an inverse association with the hazard of death from CVD for individuals in the 2nd quartile (HR 0.30; 95% CI 0.10–0.92; $p = 0.034$) of consumption of full-fat dairy products compared to individuals in the 1st quartile. No association was found between intake of low-fat dairy and fermented dairy products and death from CVD (Table 3). Sensitivity analyses excluding ice cream and milk-based desserts did not meaningfully change the association between total dairy products consumption and lower risk of CVD death. Sensitivity analyses for cancer showed no statistically significant differences for any of the groups (data not shown). Also, no difference was observed when adjusting for waist circumference instead of BMI.

Regarding the variation in hs-CRP levels, the mean time between visits was 3.8 (± 0.42) years. Results of the linear mixed-effects regression models did not indicate longitudinal variations in hs-CRP levels between the visits related to the consumption of total dairy products and its

Table 1 Baseline characteristics of the analytical sample according to sex-specific quartiles of total dairy products consumption, Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008–2010 ($n=6671$)

	Population (% or mean)	Sex-specific quartiles of total dairy consumption adjusted for calories (g/d)				<i>p</i> value
		1st M: < 102.8 W: < 187.3	2nd M: 102.8–219.4 W: 187.3–320.6	3rd M: 219.4–361.5 W: 320.6–479.1	4th M: > 361.5 W: > 479.1	
Age (years)	52 (± 9.0)	51 (± 8.2)	52 (± 8.8)	53 (± 9.3)	53 (± 9.5)	<0.001
Educational level						<0.001
University degree	54.3	45.2	54.0	60.0	58.1	
High school	33.6	38.6	34.4	30.8	30.7	
Complete elementary school	6.4	8.8	6.2	4.5	6.1	
Incomplete elementary school	5.7	7.5	5.5	4.7	5.2	
Physical activity						<0.001
Insufficiently active	75.3	80.2	74.7	73.9	72.5	
Active	24.7	19.8	25.3	26.2	27.5	
Smoking						<0.001
Non-smoker	85.6	78.4	86.6	88.8	88.7	
Smoker	14.4	21.6	13.4	11.2	11.3	
Excessive alcohol use (g/week)						<0.001
No	91.4	86.2	91.5	92.5	95.3	
Excessive	8.6	13.9	8.5	7.5	4.7	
Fruits intake (g/d)	282.5 (± 230.0)	275.6 (± 236.9)	271.4 (± 223.3)	275.8 (± 216.1)	307.3 (± 241.3)	<0.001
Vegetables intake (g/d)	207.1 (± 133.2)	213.2 (± 143.9)	200.0 (± 129.2)	201.4 (± 124.6)	213.9 (± 133.8)	<0.01
Body Mass Index (kg/m ²)	26.1 (± 4.4)	26.3 (± 4.5)	26.1 (± 4.3)	26.0 (± 4.4)	25.9 (± 4.4)	<0.05
Cancer						<0.05
No	95.8	97.1	95.4	95.4	95.4	
Yes	4.2	2.9	4.6	4.6	4.6	
Diabetes mellitus						0.26
No	94.1	94.4	94.8	93.7	93.3	
Yes	5.9	5.6	5.2	6.3	6.7	
Hypertension						0.50
No	72.6	71.9	72.3	72.3	74.1	
Yes	27.4	28.1	27.7	27.7	25.9	
Hypercholesterolemia						0.84
No	69.3	70.2	68.8	69.1	69.2	
Yes	30.7	29.8	31.3	30.9	30.8	
Triglycerides (mg/dL)	126.6 (± 88.9)	135.4 (± 100.1)	125.3 (± 83.5)	123.4 (± 86.1)	122.3 (± 84.4)	<0.001
HDL-C (mg/dL)	54 (± 13.3)	53 (± 12.8)	54 (± 13.4)	55 (± 13.8)	54 (± 13.1)	<0.05
TG/HDL-C	2.6 (± 2.2)	2.8 (± 2.4)	2.6 (± 2.1)	2.5 (± 2.1)	2.5 (± 2.1)	<0.001
Hs-CRP (mg/L)	2.8 (± 3.4)	2.9 (± 3.5)	2.9 (± 3.7)	2.7 (± 3.4)	2.6 (± 2.9)	<0.05

M men, *W* women, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *TG/HDL-C* triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol ratio, *hs-CRP* high-sensitivity C-reactive protein

subgroups, since none of the interaction terms were statistically significant ($p > 0.05$) (Table 4). Sensitivity analyses showed no differences in results when excluding ice cream and milk-based desserts from the total dairy group. Also, no differences were observed when excluding participants with history of cancer in baseline (data not shown).

Discussion

In this study, conducted in a large cohort of Brazilian adults, the intermediate and high consumption groups of total dairy products and milk were associated with lower hazards of death from CVD during 8 years of follow-up,

Table 2 Total dairy products consumption and dairy subgroups (g/d), adjusted for calories, according to sex of participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008–2010 ($n=6671$)

	Men Median (IQR)	Women Median (IQR)
Total dairy ^a	219.4 (102.8–361.5)	320.6 (187.3–479.1)
Full-fat dairy	81.7 (20.9–209.0)	102.5 (51.4–245.9)
Low-fat dairy	24.6 (5.9–128.5)	57.1 (5.5–255.3)
Fermented dairy	42.7 (15.7–94.3)	73.5 (36.0–134.7)
Milk	139.4 (28.2–259.5)	219.8 (63.1–321.3)
Cheese	21.8 (7.7–48.2)	31.4 (15.5–56.4)
Yogurt	6.4 (0.2–44.1)	14.0 (3.5–52.0)
Cream cheese	0.8 (0.0–3.1)	1.8 (0.7–6.2)
Butter	0.4 (0.0–2.2)	0.6 (0.2–1.9)
Ice cream	5.9 (0.7–13.0)	7.6 (3.4–14.3)
Milk-based desserts	4.3 (0.4–9.8)	5.5 (2.0–10.8)

IQR interquartile range, g/d grams/day

^aWhole milk, semi-skimmed milk, skimmed milk, yogurt (regular, low-fat), cheese (regular, low-fat), cream cheese (regular, low-fat), butter, ice cream, and milk-based desserts

after considering numerous sociodemographic, behavior and health factors, and comorbidities in the analysis. An inverse association was also observed between the consumption of full-fat dairy products and lower mortality from CVD, but only for individuals in the 2nd quartile. On the other hand, the consumption of total dairy products and their subgroups was not associated with variations in hs-CRP levels between the 1st and 2nd study visits, about 4 years apart.

Our results reinforce the findings of other prospective studies conducted in different countries on the beneficial effect of total dairy products and milk on the risk of CVD death [6–14]. A multinational cohort study with 136,384 participants, PURE, revealed that higher total dairy consumption (> 2 servings/day vs no intake) was associated with lower risk of cardiovascular events, and total and CVD mortality. Also, the higher consumption of milk and yogurt (> 1 serving/day vs no intake) was associated with a lower risk of cardiovascular events and death, respectively. The authors highlighted that the protective effect of dairy products was also observed in middle- and low-income countries, where the consumption of these foods is lower [4]. The results of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) showed that the intake of total dairy products reduced the risk of death from all causes and cerebrovascular disease. In addition, the consumption of milk was associated with a lower risk of death from cerebrovascular disease. However, contrary to what one would expect, high milk consumption was associated with increased mortality from coronary heart disease in NHANES [10].

Although the results of the present study indicate a protective effect of greater milk consumption (men: > 259.5 g/d; women: > 321.3 g/d) on death from CVD, individuals of the 3rd quartile (men: 139.4–259.5 g/d; women: 219.8–321.3 g/d) also presented a borderline association with lower risk of death from CVD ($p=0.053$), and support a potential dose-gradient in the association. Pala et al. [11] reported a beneficial effect of intermediate milk consumption (50–200 g/d), but not high, on overall and CVD mortality, suggesting that the relation between milk consumption and reduction in the risk of CVD death is not linear. Other studies also found similar results [5, 35]. Contrary to our results, Hu et al. [5] reported a maximum protective effect on the risk of stroke death associated with the consumption of 200 ml/day of milk. Additionally, studies with Asian populations whose average dairy consumption is generally lower (< 100 g/d) also showed a beneficial effect of total dairy [8, 9, 13] and milk consumption [14] and risk of death from CVD.

Although the consumption of low-fat dairy products is generally recommended by health professionals, some studies indicated a protective effect of full-fat dairy products consumption on mortality [4, 6, 12]. In our study, those in the 2nd quartile of consumption of full-fat (men: 20.9–81.7 g/d; women: 51.4–102.5 g/d) dairy products showed lower hazard of death from CVD, but no protective effect was observed for individuals in the 3rd and 4th quartiles of consumption. Even though some studies reported a protective effect of high intake of full-fat dairy products on CVD death [4, 6, 12], results on this matter remain inconsistent, as other studies found no association [7, 35], or even reported positive ones [36–38]. Bonthuis et al. [6] observed that participants in the highest tertile (median intake: 339 g/d) of full-fat dairy products consumption had reduced risk of death from CVD (HR 0.31; 95% CI 0.12–0.79) compared with those in the lowest tertile. The Rotterdam Study [12], on the other hand, reported an inverse association between full-fat dairy products and fatal stroke, but failed to find any association between intake of these products and coronary heart disease mortality. Results from the Nurses' Health Study indicated that each 0.5 additional serving/day intake of whole milk increased CVD mortality by 14% (95% CI 1.05–1.24) [37].

Although the association between total dairy products consumption and risk of death from CVD seems reasonably consistent, the same does not occur for specific dairy subgroups, such as full-fat or fermented ones. One possible explanation for such inconsistencies may be the variation in the composition and amount of consumption of some of these subgroups. In Brazil, for instance, the consumption of fermented dairy and some full-fat dairy products (i.e. cheese, cream cheese, and yogurt) is relatively low [39], as compared to European countries [40], limiting our ability to find statistical associations. Another possible explanation

Table 3 Crude and adjusted association between total dairy products consumption and dairy subgroups (in sex-specific quartiles) to CVD mortality in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) ($n=6671$)

	Sex-specific quartiles of consumption adjusted for calories (g/d)			
	1st	2nd	3rd	4th
Total dairy				
Deaths/person-years	17/13467.00	13/13478.66	6/13512.76	6/13463.64
Model 0, HR (95% CI) ^a	Ref.	0.76 (0.37; 1.57)	0.35 (0.14; 0.89)*	0.35 (0.14; 0.90)*
Model 1, HR (95% CI) ^b	Ref.	0.80 (0.39; 1.65)	0.34 (0.13; 0.87)*	0.33 (0.13; 0.85)*
Model 2, HR (95% CI) ^c	Ref.	0.94 (0.45; 1.98)	0.39 (0.15; 1.01)	0.39 (0.15; 1.00)
Model 3, HR (95% CI) ^d	Ref.	0.97 (0.46; 2.03)	0.38 (0.15; 0.99)*	0.36 (0.14; 0.94)*
Milk				
Deaths/person-years	16/13463.99	12/13453.76	7/13532.05	7/13472.26
Model 0, HR (95% CI) ^a	Ref.	0.75 (0.36; 1.59)	0.43 (0.18; 1.05)	0.44 (0.18; 1.06)
Model 1, HR (95% CI) ^b	Ref.	0.68 (0.32; 1.44)	0.38 (0.15; 0.92)*	0.34 (0.14; 0.83)*
Model 2, HR (95% CI) ^c	Ref.	0.77 (0.36; 1.66)	0.42 (0.17; 1.03)	0.37 (0.15; 0.93)*
Model 3, HR (95% CI) ^d	Ref.	0.74 (0.34; 1.60)	0.41 (0.16; 1.01)	0.34 (0.14; 0.86)*
Full-fat dairy				
Deaths/person-years	17/13493.73	4/13453.19	13/13438.07	8/13537.08
Model 0, HR (95% CI) ^a	Ref.	0.24 (0.08; 0.70)*	0.77 (0.37; 1.59)	0.47 (0.20; 1.08)
Model 1, HR (95% CI) ^b	Ref.	0.28 (0.09; 0.85)*	0.89 (0.43; 1.83)	0.47 (0.20; 1.09)
Model 2, HR (95% CI) ^c	Ref.	0.30 (0.10; 0.90)*	0.99 (0.48; 2.07)	0.47 (0.20; 1.11)
Model 3, HR (95% CI) ^d	Ref.	0.30 (0.10; 0.92)*	1.00 (0.48; 2.10)	0.47 (0.20; 1.11)
Low-fat dairy				
Deaths/person-years	10/13508.43	19/13510.04	7/13487.00	6/13416.59
Model 0, HR (95% CI) ^a	Ref.	1.90 (0.88; 4.09)	0.70 (0.27; 1.85)	0.61 (0.22; 1.68)
Model 1, HR (95% CI) ^b	Ref.	2.20 (1.02; 4.74)*	0.84 (0.32; 2.24)	0.61 (0.22; 1.73)
Model 2, HR (95% CI) ^c	Ref.	2.12 (0.98; 4.61)	0.90 (0.34; 2.40)	0.68 (0.24; 1.93)
Model 3, HR (95% CI) ^d	Ref.	1.99 (0.92; 4.34)	0.87 (0.32; 2.32)	0.61 (0.21; 1.75)
Fermented dairy				
Deaths/person-years	13/13523.66	13/13549.27	7/13455.63	9/13393.51
Model 0, HR (95% CI) ^a	Ref.	1.00 (0.46; 2.15)	0.55 (0.22; 1.37)	0.71 (0.30; 1.66)
Model 1, HR (95% CI) ^b	Ref.	1.23 (0.57; 2.68)	0.78 (0.30; 2.02)	1.10 (0.45; 2.71)
Model 2, HR (95% CI) ^c	Ref.	1.39 (0.63; 3.08)	0.92 (0.35; 2.42)	1.36 (0.54; 3.41)
Model 3, HR (95% CI) ^d	Ref.	1.38 (0.62; 3.06)	0.89 (0.34; 2.34)	1.34 (0.53; 3.36)

HR hazard ratios, CI confidence interval

^aModel 0: unadjusted

^bModel 1: Model 0 + sex, age, educational level

^cModel 2: Model 1 + physical activity, smoking, body mass index

^dModel 3: Model 2 + diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia

* $p < 0.05$

for the inconsistencies observed in the literature relates to milk components, including dairy fat, which can exert both positive (conjugated linoleic acid) and negative (saturated fats) effects on health and mortality [11]. These effects can vary according to the amount and type of dairy products consumed [11].

On the other hand, some studies have reported a positive association between dairy consumption and risk of death. Ding and collaborators [37] when evaluating three US cohorts, Nurses' Health Study, Nurses' Health Study II and Health Professionals Follow-up Study, found higher risk of death from all causes associated with a mean

consumption of 4.2 servings/day of total dairy products when compared to a mean consumption of 0.8 servings/day. However, the authors highlighted that a dose-response analysis suggested a reduced risk of death from all causes and CVD associated with moderate consumption (2 servings/day) of total dairy products. A study evaluating two Swedish cohorts, Swedish Mammography Cohort and Cohort of Swedish Men, also found a positive association between high (≥ 600 g/d vs < 200 g/d) milk consumption and increased risk of death from all causes and from CVD [41]. Additionally, results from the Hoorn Study demonstrated that each standard deviation ($= 179$ g/d) increase

Table 4 Association of total dairy products consumption and dairy subgroups (in sex-specific quartiles) to hs-CRP changes between the baseline (2008–2010) and the second visit (2012–2014) of ELSA-Brasil ($n=5793$), estimated by Linear Mixed-Effect Regression

Hs-CRP	Total dairy	Milk	Full-fat dairy	Low-fat dairy	Fermented dairy
Intercept	-1.143 (-1.377; -0.909)**	-1.136 (-1.365; -0.906)**	-1.226 (-1.452; -1.001)**	-1.166 (-1.390; -0.941)**	-1.128 (-1.359; -0.898)**
Sex-specific quartiles of consumption					
1st	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
2nd	0.008 (-0.274; 0.290)	-0.004 (-0.282; 0.273)	0.284 (0.009; 0.558)*	0.029 (-0.249; 0.307)	0.042 (-0.236; 0.319)
3rd	0.018 (-0.260; 0.295)	0.016 (-0.261; 0.294)	0.137 (-0.135; 0.410)	-0.037 (-0.312; 0.237)	0.011 (-0.266; 0.287)
4th	0.080 (-0.196; 0.355)	0.072 (-0.201; 0.344)	0.014 (-0.260; 0.288)	0.174 (-0.099; 0.447)	0.003 (-0.272; 0.277)
Time	-0.002 (-0.006; 0.002)	-0.002 (-0.006; 0.002)	-0.000 (-0.004; 0.003)	-0.002 (-0.005; 0.002)	-0.002 (-0.006; 0.002)
Sex-specific quartiles of consumption × time					
1st	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
2nd	-0.000 (-0.005; 0.005)	0.001 (-0.005; 0.006)	-0.005 (-0.010; 0.000)	0.000 (-0.005; 0.006)	-0.000 (-0.006; 0.005)
3rd	-0.000 (-0.006; 0.005)	0.000 (-0.005; 0.005)	-0.002 (-0.007; 0.003)	0.001 (-0.004; 0.006)	0.000 (-0.005; 0.005)
4th	-0.002 (-0.007; 0.004)	-0.001 (-0.006; 0.004)	0.000 (-0.005; 0.005)	-0.003 (-0.008; 0.002)	0.000 (-0.005; 0.005)

ELSA-Brasil Brazilian Longitudinal Study of Adult Health, Hs-CRP high-sensitivity C-reactive protein

Data are given as β coefficient (95% confidence interval) log transformed

Final model adjusted for sex, age, education level, physical activity, smoking, body mass index, diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, and interaction term (sex-specific quartiles of total dairy products or dairy subgroups × time)

Time (age at each visit) was modeled as a random effect

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

in full-fat dairy products consumption was associated with 32% increase in the risk of death from CVD, but no association was found between total dairy products and other subgroups and CVD death [38]. As seen, the consumption of dairy products among Europeans and North Americans in the quoted studies are generally much greater than that observed in ELSA-Brasil participants (median intake: 270.7 g/d). If the protective associations of the intake of total dairy products and milk with CVD deaths are dose-dependent, in a non-linear form, differences in study findings may be related to the variation in consumption [37]. Also, if the composition of total dairy products matters, it may vary greatly between studies. In ELSA-Brasil, milk accounted for most of total dairy consumption, this might not be the same elsewhere [12, 38].

Low dairy consumption is common among low- and middle-income countries [42]. Although Brazil is one of the world leaders in milk production, the consumption of dairy products in the country is much lower than in developed countries. In 2018, per capita consumption was estimated at 166.4 L/inhabitant, slightly more than half of what is observed in high-income countries (250–300 L/inhabitant/year). Milk is the most consumed dairy product in the country [43]. Also, data from the 2017–2018 Household Budget Survey (HBS) revealed that the average quantities of dairy products acquired by Brazilians were greater (176% higher) in the highest income class than in the lowest income one [44]. In addition, a reduction in the consumption of dairy products was observed among Brazilians with advancing

age [45]. This is worsened especially because of the reduced capacity to absorb calcium observed among the elderly [46].

Not only differences in the amount and diversity of dairy consumption but also distinctions in food patterns of populations from different countries appear to explain the heterogeneity between studies and hinder comparisons. Studies suggest that the beneficial effect of dairy products could vary depending on the dietary pattern of populations [8, 9, 13]. In addition, differences in the confounding variables used in the studies also contribute to inconsistent results, as pointed out by Larsson et al. [2] in a systematic review and meta-analysis on the association between intake of fermented and non-fermented milk and overall, CVD and cancer mortality.

Some nutrients in dairy products seem to explain part of the beneficial effect of these foods on cardiovascular health. Milk proteins act in regulating insulinemia and have antioxidant action [15, 47, 48], while their peptides interfere with the renin–angiotensin system, inhibiting the angiotensin-converting enzyme and limiting the production of angiotensin II, responsible for increased blood pressure [15]. Calcium also improves blood pressure by regulating the renin–angiotensin system [49]. In addition, the calcium content of milk and white cheese could lower triglycerides and LDL cholesterol levels, which are important risk factors for CVD [15, 49]. Calcium seems to interfere with fat absorption in the intestine through the formation of insoluble calcium soaps with fatty acids, decreasing the absorption of these acids and increasing their fecal excretion [15]. Conversely, some fatty acids present in milk, particularly

trans-vaccenic acid and its metabolite, *cis*9, *trans*11 conjugated linoleic acid (CLA), the predominant form of CLA found in milk fat of ruminant animals, have a beneficial effect on health. Results of human studies have shown that these milk constituents have important anti-inflammatory properties, however, their concentration varies significantly depending on the feeding practices of ruminants [50, 51]. Another *trans*-fatty acid, *trans*9 palmitoleic acid, an oxidation product of *trans*-vaccenic acid, was associated with beneficial metabolic effects [50]. In addition, some vitamins, such as riboflavin, vitamins A, D, and E, have antioxidant activity [14, 48].

In the present study, contrary to our hypothesis, the consumption of total dairy products and their subgroups was not associated with variations in hs-CRP levels after 4 years of follow-up. Our finding goes against two recent reviews evaluating hs-CRP and other inflammatory markers which showed an anti-inflammatory effect associated with dairy consumption among healthy individuals and those with metabolic disorders [16, 21]. However, findings are contradictory, as other studies also reported none or only a small effect of dairy consumption on inflammatory and cardiometabolic markers [22–24]. Although chronic diseases are pro-inflammatory conditions and inflammation precedes the development of several diseases, the causal mechanisms involved in disease incidence, including CVD, are complex and not fully understood. In addition, the inflammatory response may be the result of a multifactorial process, and difficult to ascertain [52], especially when evaluated by a single biomarker as in this work.

The present study stands out for: its longitudinal character; for evaluating individual food consumption using a validated tool; and for investigating the association of dairy products consumption with CVD mortality and chronic low-grade inflammation in a large sample of Brazilian adults, considering different subgroups of dairy products. In addition, the associations were adjusted by important confounding factors and appropriate statistical models were used for longitudinal data analysis.

However, it should be mentioned that the consumption of dairy products was evaluated only at baseline, and we cannot discard diet changes over time. Assuming that potential changes would result in non-differential errors in measuring dairy consumption, the magnitudes of the associations found may be underestimated. In addition, the consumption of dairy products was measured through self-report and retrospective evaluation, and may be under or overestimated. However, strategies of data quality assurance and control were adopted to minimize errors [53]. The use of quartiles to assess the consumption of dairy products creates artificial cutoffs and can introduce errors, since it is quite unlikely that the risk of death from CVD is equal among individuals within the same quartile. The

small number of deaths may have prevented to detect statistically significant associations between some subgroups of dairy products and CVD mortality. Another limitation results from the fact that inflammation is a complex phenomenon and not always measurable by a single inflammatory marker. Although the ELSA-Brasil cohort is not representative of the Brazilian population, there is no reason to suppose that the associations found do not apply to similar adult populations. Finally, though unlike, residual confounding cannot be ruled out, due to measurement errors or poorly refined categorizations.

The results of this study suggest a beneficial effect of higher total dairy and milk consumption on the risk of death from CVD in 8 years of follow-up. Considering that dairy intake is ill distributed worldwide, and that consumption is below average especially in low- and middle-income countries, our results regarding CVD mortality invite health and food policy-makers to consider promoting dairy consumption. Assuming that this beneficial effect is probable, improvements in the distribution and consumption of milk and dairy products may help to prevent or postpone CVD deaths, especially among low-income and more vulnerable populations.

Acknowledgements The authors thank the staff and participants of the ELSA-Brasil for their important contributions.

Author contributions FMS, SMB and LG contributed to the conception and design, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript and critical review of the manuscript. LCCB and MFHSD contributed to the design and critical review of the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Brazilian Ministry of Science, Technology and Innovation (Financiadora de Estudos e Projetos—FINEP; and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico—CNPq), through Grant nos. 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP and 01 06 0071.00 RJ. Grants follow-up 01 10 0643-03 RS; 01 10 0742-00 BA; 01 11 0093-01 RJ; 01 12 0284-00 ES; 01 10 0746-00 MG; 01 10 0773-00 SP. F.M.S received part of doctoral scholarship from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and another part from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)—Finance Code 001. S.M.B. and L.G. are research fellows of CNPq, Brazil.

Data and/or code availability The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy constraints.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. ELSA-Brasil was approved by

the Research Ethics Committees of the participating educational and research institutions. Ethics approval numbers: 669/06 (SP); 343/06 (RJ); 186/06 (MG); 041/06 (ES); 06-194 (RS); 027-06 (BA).

Consent Informed.

Consent to participate All participants signed the informed consent forms before study visits.

Consent for publication Not applicable.

References

- Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS (2017) Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 32(4):269–287. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0243-1>
- Larsson SC, Crippa A, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K (2015) Milk consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 7(9):7749–7763. <https://doi.org/10.3390/nu7095363>
- Mullie P, Pizot C, Autier P (2016) Daily milk consumption and all-cause mortality, coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *BMC Public Health* 16(1):1236. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3889-9>
- Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al (2018) Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 392:2288–2297. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31812-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31812-9)
- Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y (2014) Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(5):460–469. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.12.006>
- Bonthuis M, Hughes MC, Ibiebele TI, Green AC, van der Pols JC (2010) Dairy consumption and patterns of mortality of Australian adults. *Eur J Clin Nutr* 64(6):569–577. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.45>
- Farvid MS, Malekshah AF, Pourshams A et al (2017) Dairy food intake and all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality: the Golestan Cohort Study. *Am J Epidemiol* 185(8):697–711. <https://doi.org/10.1093/aje/kww139>
- Huang LY, Wahlqvist ML, Huang YC, Lee MS (2014) Optimal dairy intake is predicated on total, cardiovascular, and stroke mortalities in a Taiwanese Cohort. *J Am Coll Nutr* 33(6):426–436. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.875328>
- Kondo I, Ojima T, Nakamura M et al (2013) Consumption of dairy products and death from cardiovascular disease in the Japanese general population: the NIPPON DATA80. *J Epidemiol* 23(1):47–54. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120054>
- Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N et al (2019) Consumption of dairy product and its association with total and cause specific mortality: a population-based cohort study and meta-analysis. *Clin Nutr* 38(6):2833–2845. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.015>
- Pala V, Sieri S, Chiodini P et al (2019) Associations of dairy product consumption with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—Italy cohort. *Am J Clin Nutr* 110(5):1220–1230. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz183>
- Praagman J, Franco OH, Ikram MA et al (2015) Dairy products and the risk of stroke and coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Eur J Nutr* 54(6):981–990. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0774-0>
- Talaei M, Koh WP, Yuan JM, Pan A (2017) The association between dairy product intake and cardiovascular disease mortality in Chinese adults. *Eur J Nutr* 56(7):2343–2352. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1274-1>
- Wang C, Yatsuya H, Takakoshi K et al (2015) Milk drinking and mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol* 25(1):66–73. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140081>
- Astrup A (2014) Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am J Clin Nutr* 99:1235S–1242S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073015>
- Bordoni A, Danesi F, Dardevet D et al (2017) Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57(12):2497–2525. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.967385>
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F et al (2011) Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 106:S5–78. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005460>
- Drouin-Chartier JP, Brassard D, Tessier-Grenier M et al (2016) Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv Nutr* 7(6):1026–1040. <https://doi.org/10.3945/an.115.011403>
- Fontecha J, Calvo MV, Juarez M et al (2019) Milk and dairy product consumption and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv Nutr* 10:S164–S189. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy099>
- Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT (2020) Inflammation, frailty and cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol* 1216:55–64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_7
- Ulven SM, Holven KB, Gil A, Rangel-Huerta OD (2019) Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 10:S239–S250. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy072>
- Benatar JR, Jones E, White H, Stewart RA (2014) A randomized Trial evaluating the effects of change in dairy food consumption on cardio-metabolic risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 21(11):1376–1386. <https://doi.org/10.1177/2047487313493567>
- Benatar JR, Sidhu K, Stewart RA (2013) Effects of high and low fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS One* 8(10):e76480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076480>
- Moosavian SP, Rahimlou M, Saneei P, Esmailzadeh A (2020) Effects of dairy products consumption on inflammatory biomarkers among adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 30(6):872–888. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.011>
- Ribeiro AG, Mill JG, Matos SMA, Velasquez-Melendez G, Cade NV, Molina MCB (2020) Associações entre consumo de produtos lácteos, proteína C-reativa e perfil lipídico em adultos: resultados do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica* 36(1):e00028019. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00028019>
- Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM et al (2012) Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 175(4):315–324. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>
- Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG et al (2015) Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 44(1):68–75. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu027>
- Barreto SM, Ladeira RM, Bastos MSCBO et al (2013) Estratégias de identificação, investigação e classificação de desfechos incidentes no ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 47:79–86. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003836>

29. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM et al (2013) Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 47:63–71. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>
30. Molina MCB, Faria CP, Cardoso LO et al (2013) Diet assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): development of a food frequency questionnaire. *Rev Nutr* 26(2):167–176. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000200005>
31. Molina MDCB, Benseñor IM, Cardoso LO et al (2013) Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica* 29(2):379–389. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000200024>
32. Willett WC (1998) *Nutritional epidemiology*, 2nd edn. Oxford University Press, New York
33. International Physical Activity Questionnaire (2005) Guidelines for data processing and analysis—short and long forms. <http://www.ipaq.ki.se/>. Accessed 28 Mar 2020
34. Piccinelli M, Tessari E, Bortolomasi M et al (1997) Efficacy of the alcohol use disorders identification test as a screening tool for hazardous alcohol intake and related disorders in primary care: a validity study. *BMJ* 314(7078):420–424. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7078.420>
35. Louie JC, Flood VM, Burlutsky G, Rangan AM, Gill TP, Mitchell P (2013) Dairy consumption and the risk of 15-year cardiovascular disease mortality in a cohort of older Australians. *Nutrients* 5(2):441–454. <https://doi.org/10.3390/nu5020441>
36. Goldbohm RA, Chorus AM, Galindo Garre F, Schouten LJ, van den Brandt PA (2011) Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: a prospective cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 93(3):615–627. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000430>
37. Ding M, Li J, Qi L et al (2019) Associations of dairy intake with risk of mortality in women and men: three prospective cohort studies. *BMJ* 367:l6204. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6204>
38. Van Aerde MA, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM et al (2013) Dairy intake in relation to cardiovascular disease mortality and all-cause mortality: the Hoorn Study. *Eur J Nutr* 52(2):609–916. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0363-z>
39. Murphy MM, Barraj LM, Toth LD, Harkness LS, Bolster DR (2016) Daily intake of dairy products in Brazil and contributions to nutrient intakes: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 19(3):393–400. <https://doi.org/10.1017/S1368980015001780>
40. Hjärtåker A, Lagiou A, Slimani N et al (2002) Consumption of dairy products in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort: data from 35955 24-hour dietary recalls in 10 European countries. *Public Health Nutr* 5(6B):1259–1271. <https://doi.org/10.1079/PHN2002403>
41. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S et al (2014) Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ* 349:g6015. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6015>
42. Sah K, Karki P, Adesogan A et al (2019) MILK Symposium: improving milk production, quality, and safety in developing countries. *J Dairy Sci* 102:416–419
43. Siqueira KB (2019) O mercado consumidor de leite e derivados. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Embrapa. <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/199791/1/CT-120-MercadoConsumidorKenya.pdf>. Accessed 01 May 2020
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2020) Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017–2018: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101704.pdf>. Accessed 15 Nov 2020
45. Ministério da Saúde (2017) *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016*. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2016_sauade_suplementar.pdf. Accessed 05 Dec 2020
46. Hodges JK, Cao S, Cladis DP, Weaver CM (2019) Lactose intolerance and bone health: the challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients* 11(4):718. <https://doi.org/10.3390/nu11040718>
47. Fekete ÁA, Givens DI, Lovegrove JA (2013) The impact of milk proteins and peptides on blood pressure and vascular function: a review of evidence from human intervention studies. *Nutr Res Rev* 26(2):177–190. <https://doi.org/10.1017/S0954422413000139>
48. Fardet A, Rock E (2018) In vitro and in vivo antioxidant potential of milks, yoghurts, fermented milks and cheeses: a narrative review of evidence. *Nutr Res Rev* 31(1):52–70. <https://doi.org/10.1017/S0954422417000191>
49. Rautiainen S, Wang L, Manson JE, Sesso HD (2013) The role of calcium in the prevention of cardiovascular disease: a review of Observational Studies and Randomized Clinical Trials. *Curr Atheroscler Rep* 15(11):362. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0362-4>
50. Jahreis G, Dawczynski C (2020) Trans and conjugated fatty acids in dairy products: cause for concern?, Chapter 4. In: *Milk and dairy foods: their functionality in human health and disease*, 1st edn. Academic Press, Massachusetts, pp 87–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815603-2.00004-8>
51. Lordan R, Zabetakis I (2017) Invited review: the anti-inflammatory properties of dairy lipids. *J Dairy Sci* 100(6):4197–4212. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12224>
52. Maluf CB, Barreto SM, Giatti L et al (2020) Association between C reactive protein and all-cause mortality in the ELSA-Brasil cohort. *J Epidemiol Community Health* 74(5):421–427. <https://doi.org/10.1136/jech-2019-213289>
53. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM et al (2013) Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 47:105–112. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003889>

5.2 Artigo de resultados 2

Consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte: resultados da coorte ELSA-Brasil.

(Artigo a ser submetido à periódico)

RESUMO

Objetivos: Investigar se o consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) está associado com o risco de morte por todas as causas, por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e por doenças cardiovasculares (DCV) em coorte de servidores públicos em 8 anos de seguimento.

Métodos: Estudo prospectivo com 14.747 participantes da linha de base (2008-2010) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Questionário de frequência alimentar foi aplicado na linha de base do estudo e classificado segundo o grau de processamento, usando a NOVA. A contribuição percentual dos AUP, em gramas/dia, sobre o total de alimentos e bebidas ingeridos foi estimada. A associação do consumo de AUP com o tempo até o óbito por todas as causas, por DCNT e por DCV foi estimada por meio de modelos de riscos proporcionais de Cox, após ajustes por confundidores da linha de base.

Resultados: A proporção de AUP na dieta foi de 16,1% (10,4-23,4). Após ajustes, verificou-se que o incremento de 10% no consumo de AUP aumentou em 12% o risco de morte por todas as causas (HR: 1,12; IC 95%: 1,02-1,22) e por DCNT (HR: 1,12; IC 95%: 1,02-1,24). Entretanto, nenhuma associação foi observada entre consumo de AUP e mortalidade cardiovascular (HR: 1,01; IC 95%: 0,84-1,20).

Conclusão: Os resultados deste estudo sugerem que o aumento da participação dos AUP na dieta está associado com um maior risco de morte por todas as causas e por DCNT. Eles dão suporte às políticas públicas voltadas para redução do consumo de AUP e incentivo ao consumo de alimentos não processados como forma de controle das DCNT.

Descritores: Alimentos Ultraprocessados; Doenças não Transmissíveis; Doenças Cardiovasculares; Mortalidade; Estudos Prospectivos.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem a principal causa de morte no Brasil e no mundo, sendo responsáveis por 75% das mortes prematuras (30 a 69 anos) em adultos⁽¹⁾. No Brasil, em 2019, foram registrados 738.371 óbitos por DCNT, dos quais 41,8% ocorreram prematuramente⁽²⁾. As doenças cardiovasculares (DCV) ocupam o primeiro lugar no ranking das DCNTs, com impacto elevado na qualidade de vida e produtividade⁽³⁾.

A dieta inadequada está entre as principais causas de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* - DALYs) e mortes por DCNT no Brasil⁽⁴⁾. Mudanças nos padrões alimentares decorrentes do aumento do consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) têm sido associadas com uma pior qualidade da dieta^(4, 5). Os AUP são formulações industriais elaboradas inteiramente ou majoritariamente de substâncias extraídas dos alimentos ou derivadas de constituintes alimentares, com adição de inúmeros aditivos⁽⁶⁾. O maior consumo de AUP tem sido associado com maior consumo de calorias, açúcares livres, gorduras totais, saturadas e *trans* e menor consumo de fibras, micronutrientes e proteínas⁽⁷⁾. Evidências sugerem que alterações decorrentes do processamento dos alimentos, como mudanças na matriz alimentar e a presença de contaminantes neoformados e aditivos, podem contribuir para o efeito nocivo desses alimentos para a saúde⁽⁸⁾.

Estudos de revisão sistemática^(9, 10) e meta-análises recentes^(11, 12) mostraram que o consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) está associado com inúmeras DCNT, como sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial, diabetes, síndrome metabólica, DCV, depressão e câncer. O consumo desses alimentos parece estar associado ainda com o risco de morte por todas as causas⁽¹³⁻¹⁸⁾ e por DCV^(14, 19, 20).

Apesar das evidências relacionando o consumo de AUP com várias DCNT e com a mortalidade geral, nenhum estudo investigou especificamente se o consumo desses alimentos aumenta o risco de morte por DCNT. Além disso, os estudos que investigaram a associação do consumo de AUP com risco de morte por DCV^(14, 15, 16, 19, 20) encontraram resultados divergentes. Enquanto o *Framingham Offspring Cohort*⁽¹⁹⁾ e outras duas coortes^(14, 20) sugerem que o maior consumo de AUP está associado com maior risco de morte por DCV, os resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)⁽¹⁵⁾ e do *Seguimiento University of Navarra* (SUN)⁽¹⁶⁾ indicaram ausência de associação entre consumo de AUP e mortalidade cardiovascular.

Dessa forma, o presente estudo buscou investigar se o consumo de AUP na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) estava associado com o risco de morte por todas as causas, por DCNT e por DCV em aproximadamente 8 anos de seguimento. As hipóteses são de que o maior consumo de AUP estaria associado com maior risco de morte por todas as causas, por DCNT e por DCV.

MÉTODOS

Estudo prospectivo com dados da coorte ELSA-Brasil. Os participantes do estudo responderam a questionários estruturados por meio de entrevistas face-a-face e realizaram uma série de exames clínicos e laboratoriais. Informações detalhadas sobre a coorte ELSA-Brasil estão disponíveis em publicações anteriores^(21, 22). O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino e pesquisa participantes. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Para as análises dos desfechos de interesse, óbitos por todas as causas, por DCNT e por DCV, foram incluídos todos os participantes da linha de base (visita 1) e excluídos: participantes com consumo calórico menor ou igual ao percentil 1 ($n = 150$) ou maior ou igual ao percentil 99 ($n = 150$), considerando pontos de corte específicos por sexo, e participantes com tempo de seguimento inferior a 1 ano ($n = 22$), totalizando 14.747 participantes.

As variáveis resposta do presente estudo foram o tempo até o óbito por todas as causas, por DCNT e por DCV. Dados sobre mortalidade foram obtidos até dezembro de 2018 por meio de ligações anuais de seguimento e investigações em prontuários hospitalares⁽²³⁾. A causa básica do óbito foi definida segundo a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e obtida a partir de declaração de óbitos, revisão de registros de internações hospitalares ou cruzamento com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. Os óbitos por DCNT – que incluem óbitos por cânceres, doenças do sangue e alguns transtornos imunitários, doenças endócrinas e metabólicas, transtornos mentais, DCV, doenças do sistema nervoso, do aparelho respiratório, digestivo e geniturinário, doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e doenças da pele e tecido subcutâneo – e por DCV foram identificados. No presente estudo, os participantes foram acompanhados desde o primeiro ano da coorte até a data da morte, data do último contato de seguimento ou fim do estudo (31/12/2018), o que ocorreu primeiro.

A variável explicativa foi o percentual de contribuição dos AUP, em gramas/dia (g/d), sobre o total de alimentos e bebidas ingeridos. A proporção em g/d foi utilizada em vez da proporção de energia a fim de considerar os AUP que não fornecem energia. O consumo de AUP foi obtido na visita 1 por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semi-quantitativo validado contendo 114 itens alimentares⁽²⁴⁻²⁵⁾. O QFA avaliou o consumo alimentar habitual referente aos 12 meses antecedentes à entrevista⁽²⁴⁾.

O consumo de AUP foi estimado utilizando a NOVA, classificação que agrupa os alimentos em quatro grupos específicos segundo a natureza, extensão e o propósito do processamento⁽⁶⁾. Informações sobre a classificação do QFA ELSA-Brasil segundo a NOVA estão disponíveis em

publicação anterior⁽²⁶⁾. No presente estudo, a contribuição (g/d) de pão francês foi estimada a partir dos registros alimentares utilizados no processo de validação do QFA ELSA-Brasil⁽²⁵⁾, de maneira semelhante ao adotado por Scaranni e colaboradores⁽²⁷⁾. Para estimar a proporção de AUP na dieta, somou-se a quantidade consumida (g/d) de cada item alimentar pertencente ao grupo de AUP e, em seguida, dividiu-se pelo total de alimentos e bebidas ingeridos (g/d).

Todas as covariáveis utilizadas no estudo foram obtidas na visita 1 e incluíram: sexo, idade (contínua), região do centro de investigação (Sul, Sudeste e Nordeste), escolaridade (superior completo, médio completo, fundamental completo e até fundamental incompleto), prática de atividade física mensurada a partir do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)⁽²⁸⁾ (ativo: ≥ 150 minutos/semana de atividade moderada ou ≥ 75 minutos/semana de atividade vigorosa e insuficientemente ativo), tabagismo (não fumante: ex-fumantes com tempo de cessação >1 ano ou indivíduos que nunca fumaram e fumante: ex-fumantes com tempo de cessação ≤ 1 ano ou fumantes ativos) e consumo excessivo de álcool (excessivo: homens ≥ 210 g álcool/semana ou mulheres ≥ 140 g álcool/semana e não)⁽²⁹⁾. Foram incluídas as variáveis autorrelato de diagnóstico médico de diabetes (não e sim), hipertensão (não e sim), hipercolesterolemia (não e sim), DCV (não e sim), e câncer (não e sim). Todas essas variáveis foram consideradas como confundidoras das associações investigadas e incluídas no modelo final independentemente da significância estatística.

Adicionalmente, foi incluída a variável índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2), em sua forma contínua, por representar um potencial mediador da associação entre consumo de AUP e os desfechos em estudo.

Análise estatística

As características da população de estudo na visita 1 foram descritas utilizando médias e desvios-padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartílicos (IIQ) para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas.

A associação entre consumo de AUP e o risco de morte por todas as causas, por DCNT e por DCV foi investigada utilizando modelos de riscos proporcionais de Cox. O consumo de AUP foi tratado como uma variável contínua e os seus resultados expressos como incremento absoluto de 10% na proporção de AUP na dieta. Foram estimados os coeficientes brutos dos *hazard ratios* (HR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e, em sequência, realizados ajustes por confundidores. Adicionalmente, foi realizado ajuste por IMC.

Modelos de Cox *splines* cúbicos restritos com 3 nós, localizados nos percentis 10, 50 e 90 do consumo de AUP, foram usados para verificar possível relação não linear entre consumo de AUP e os desfechos investigados. Considerando que os AUP compõem a dieta dos brasileiros e, também, o

seu uso na formulação de dietas restritivas, por exemplo, com restrição de açúcar, foi estabelecido como referência nos modelos de Cox *splines* cúbicos restritos o consumo diário de 10% de AUP, semelhante ao adotado em outros estudos^(14, 30). Testes de razão de verossimilhança foram utilizados para confirmar o pressuposto de linearidade.

Adicionalmente, foram realizadas análises de sensibilidade com exclusão de participantes com DCV e câncer prevalentes na visita 1. Modelos de subdistribuições dos riscos, equivalentes aos modelos de Fine e Gray⁽³¹⁾, foram utilizados para avaliar a presença de riscos competitivos nas associações entre consumo de AUP e risco de morte por DCNT e por DCV. A proporcionalidade dos riscos foi avaliada por meio dos resíduos de Schoenfeld. As análises foram realizadas no programa estatístico STATA 14.0 (Stata Corporation, College Station, USA).

RESULTADOS

As características da população de estudo na visita 1 estão apresentadas na Tabela 1. Entre os 14.747 participantes, a idade média correspondeu à 52,0 ($\pm 9,1$) anos e a maioria era do sexo feminino (54,4%) e tinha ensino superior completo (53,0%). O consumo mediano de AUP foi de 367,3 g/d e a proporção de AUP na dieta correspondeu a 16,1% do total de alimentos e bebidas consumidos. Os principais grupos de alimentos que contribuíram para o consumo de AUP entre os participantes do estudo foram: refrigerantes e sucos/refrescos artificiais (34,5%), pães ultraprocessados (16,6%) e lácteos ultraprocessados (15,5%) (Tabela 2).

Entre os elegíveis foram identificados 510 óbitos, sendo 449 por DCNT e 150 por DCV. O tempo mediano de seguimento foi de 8,0 (7,9-8,3) anos. As estimativas das associações entre consumo de AUP e risco de morte por todas as causas, por DCNT e por DCV estão apresentadas na Tabela 3. Ao avaliar a associação entre consumo de AUP e risco de morte por todas as causas e por DCNT, observou-se que o incremento de 10% na proporção de AUP na dieta esteve associado com um risco 12% maior de morte por todas as causas (IC95%: 1,02-1,22) e por DCNT (IC95%: 1,02-1,24), após ajustes por confundidores. Esses resultados foram mantidos após ajuste por IMC. O pressuposto de linearidade foi confirmado para os desfechos óbitos por todas as causas (valor de $p = 0,07$) (Figura 1A) e óbitos por DCNT (valor de $p = 0,14$) (Figura 1B). Entretanto, não foi observada associação entre consumo de AUP e risco de morte por DCV no período de estudo (Tabela 3). Embora nenhuma associação tenha sido encontrada, os resultados dos modelos de Cox *splines* cúbicos restritos sugerem uma relação não linear (valor de $p = 0,04$) entre consumo de AUP e risco de morte por DCV (Figura 1C).

As análises de sensibilidade não indicaram alterações dos resultados, apenas um leve aumento na magnitude das associações (Tabela S1). Adicionalmente, as análises de subdistribuição dos riscos

não indicaram presença de riscos competitivos ao avaliarmos a associação entre consumo de AUP e risco de morte por DCNT e por DCV (dados não apresentados).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, em uma grande coorte multicêntrica e multirracial de adultos brasileiros, sugerem que o incremento absoluto de 10% na proporção de AUP na dieta está associado com risco 12% maior de morte por todas as causas e por DCNT ao longo de 8 anos de seguimento, após ajustes por confundidores. Esses resultados foram mantidos mesmo após ajuste por IMC. Os modelos *splines* indicaram ainda uma relação linear, com tendência de aumento do risco de morte por todas as causas e por DCNT associado ao aumento do consumo de AUP. Entretanto, nenhuma associação foi observada entre consumo de AUP e risco de morte por DCV.

As associações encontradas no ELSA-Brasil são consistentes tanto com estudos que mostraram a relação entre consumo de AUP e maior risco de morte por todas as causas⁽¹³⁻¹⁸⁾, quanto com os estudos que mostraram associação dos AUP com a incidência de DCNT selecionadas, como diabetes⁽³²⁾ e hipertensão^(27,33), uma vez que o nosso estudo demonstrou que quanto maior o consumo de AUP, maior o risco de morte por DCNT. Neste sentido, o presente estudo agrega especificidade ao conhecimento acumulado e se destaca por ser o primeiro estudo a avaliar, de forma direta, essa associação. Esses achados são importantes uma vez que as DCNT respondem por mais de dois terços do total de mortes⁽¹⁾, sendo a dieta inadequada uma das principais causas de morte por DCNT no Brasil⁽⁴⁾.

Schnabel *et al.*⁽¹⁸⁾ ao analisarem dados da coorte *NutriNet-Santé* encontraram um risco 14% (IC95%: 1,04-1,27) maior de morte por todas as causas a cada aumento de 10% na proporção de AUP (g/d) na dieta. Entretanto, diferente do que foi observado no presente estudo, os resultados perderam significância estatística em análises de sensibilidade com exclusão de participantes com diagnóstico de câncer e DCV. Bonaccio e colaboradores⁽¹⁴⁾ também encontraram risco 26% (IC95%: 1,09-1,46) maior de morte por todas as causas associado a maior proporção de AUP (g/d) (4º quartil: >14,6% vs 1º quartil: <6,6%) na dieta dos participantes da coorte *Moli-sani*. Os autores encontraram ainda maior risco de morte por DCV (HR: 1,65; IC95%: 1,29-2,11) e por doenças cerebrovasculares (HR: 1,63; IC95%: 1,19-2,25) associado ao maior consumo de AUP⁽¹⁴⁾. Resultados parecidos foram encontrados em outros estudos, como SUN e NHANES III, que avaliaram o consumo de AUP de diferentes formas, reforçando o efeito nocivo do consumo de AUP sobre o risco de morte^(15, 16, 17).

Romero Ferreiro *et al.*⁽¹⁷⁾ ao analisarem os dados do *Diet and Risk of Cardiovascular Diseases in Spain* (DRECE) encontraram risco 15% (IC95%: 1,03-1,27) maior de morte por todas as causas a cada aumento de 10% na contribuição calórica de AUP na dieta. Quando avaliaram o consumo de

AUP em g/d observaram risco 4% (IC95%: 1,01-1,10) maior de morte por todas as causas entre os participantes do estudo⁽¹⁷⁾. Outro estudo com dados do SUN também mostrou que os indivíduos do 4º quartil de consumo de AUP (>4 porções/dia) apresentaram maior risco de morte por todas as causas (HR: 1,62; IC95%: 1,13-2,33) quando comparados aos do 1º quartil (<2 porções/dia)⁽¹⁶⁾. Os resultados foram mantidos mesmo após exclusões de participantes com DCV ou câncer prevalentes, assim como observado no presente estudo. O estudo mostrou ainda que o aumento de uma porção de AUP na dieta esteve associado com risco 18% (IC95%: 1,05-1,33) maior de morte por todas as causas⁽¹⁶⁾. O consumo frequente de AUP (>5 vs <2,6 vezes/dia) também esteve associado com maior risco de morte por todas as causas (HR: 1,31; IC95%: 1,09-1,58) entre os participantes do NHANES III livres de doenças crônicas no início do estudo⁽¹⁵⁾. O resultado não sofreu alteração após ajustes por potenciais mediadores (IMC, *status* de hipertensão, colesterol total e taxa de filtração glomerular) e por indicador de qualidade da dieta⁽¹⁵⁾.

Entretanto, os resultados divergem entre estudos que investigaram a associação do consumo de AUP com risco de morte por causas específicas. No presente estudo, assim como observado no NHANES III⁽¹⁵⁾ e no SUN⁽¹⁶⁾, nenhuma associação foi encontrada entre consumo de AUP e mortalidade cardiovascular. Já estudos com dados do *Framingham Offspring Cohort*⁽¹⁹⁾ e de outras duas coortes^(14, 20) mostraram associação positiva entre consumo de AUP e maior risco de morte por DCV. O consumo elevado de AUP também esteve associado com maior risco de hipertensão arterial, no ELSA-Brasil⁽²⁷⁾ e no SUN⁽³³⁾, e de DCV, doenças coronarianas e cerebrovasculares no *NutriNet-Santé*⁽³⁰⁾. Acredita-se que tais inconsistências sejam resultado de diferenças sociodemográficas e comportamentais das populações, do tipo e/ou quantidade consumida desses alimentos e das diferentes formas de mensurar o consumo de AUP adotadas nos estudos. Além disso, os diferentes tempos de seguimento e, também, o número relativamente baixo de óbitos por DCV observado em alguns estudos, inclusive no nosso, reduz o poder estatístico para identificar associações, especialmente se elas forem de menor magnitude⁽³⁴⁾.

Embora o consumo de AUP não esteja associado com o risco de morte por DCV no presente estudo, modelos utilizando *splines* sugerem uma relação não linear. Zhong e colaboradores⁽²⁰⁾ encontraram um risco aumentado de morte por DCV geral e por doença cardíaca a partir do consumo de 2,4 porções/dia e 2,3 porções/dia, respectivamente, de AUP. Entretanto, nenhuma associação foi observada abaixo dessas quantidades. Entretanto, outros estudos que investigaram a associação do consumo de AUP com risco de eventos cardiovasculares⁽³⁰⁾ e mortalidade por DCV⁽¹⁴⁾ mostraram uma relação linear. Esses achados reforçam a necessidade de mais estudos que investiguem a relação entre consumo de AUP e risco de morte por DCV, especialmente pela tendência ascendente de consumo desses alimentos observada em diversos países.

Dados das três últimas pesquisas de orçamento familiar (POF) mostraram que a contribuição calórica dos AUP no total de calorias adquiridas pelos domicílios brasileiros aumentou de 12,6% em 2002–2003 para 18,4% em 2017–2018⁽³⁵⁾. Entretanto, apesar do aumento contínuo observado ao longo do período, os resultados da última POF indicaram uma desaceleração do crescimento⁽³⁵⁾. Acredita-se que tais mudanças possam estar relacionadas às políticas públicas implementadas nos últimos anos, com ações baseadas no novo guia alimentar para a população brasileira⁽³⁶⁾. Entretanto, as políticas públicas atuais ainda são insuficientes para barrar o crescimento do consumo de AUP e seu impacto negativo para a saúde^(37,38).

As características nutricionais desses alimentos têm sido associadas com o desenvolvimento de DCNT⁽³⁹⁻⁴¹⁾ e com um maior risco de morte por essas doenças⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Além disso, o consumo elevado de AUP contribui para um menor consumo de alimentos não processados. Estudos recentes têm mostrado resultados favoráveis associados a substituição de AUP por outros grupos alimentícios. Blanco-Rojo *et al.*⁽¹³⁾ mostraram por meio de modelos hipotéticos que a substituição dos AUP por alimentos *in natura* ou minimamente processados, considerando a mesma oferta calórica, resultou em associação inversa com o risco de morte por todas as causas entre os participantes do *Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain* (ENRICA). Outros dois estudos com dados de aquisição domiciliar de alimentos do Reino Unido⁽⁴⁶⁾ e do Brasil⁽⁴⁷⁾ apresentaram estimativas importantes da redução do risco de morte por DCV associadas a diminuição do consumo de sal, gorduras e açúcar de adição presentes nos AUP.

Existem ainda outros mecanismos relacionados com o efeito dos AUP sobre o risco de morte. Evidências recentes sugerem que mudanças na matriz alimentar ocasionadas pelo processamento dos alimentos, como a estrutura e tamanho das partículas de alimentos, podem interferir na biodisponibilidade de nutrientes, no potencial de saciedade e na capacidade antioxidante, além de afetar a microbiota intestinal, promovendo um processo pró-inflamatório e favorecendo o surgimento de doenças metabólicas e cardiovasculares^(11, 12, 48, 49). Outros constituintes como os aditivos alimentares artificiais, especificamente os emulsificantes, parecem estar relacionados com a indução da inflamação e com distúrbios cardiometabólicos em experimentos celulares e com animais⁽¹¹⁾. Já outros aditivos, como sais de fósforo inorgânicos, estão associados com um risco aumentado de DCV e doenças renais⁽⁵⁰⁾. Adicionalmente, a exposição a substâncias químicas exógenas, como a acroleína e a acrilamida, foram associadas ao risco aumentado de DCV⁽¹²⁾ e câncer⁽¹¹⁾. Outros compostos comumente presentes em embalagens plásticas de AUP, como o bisfenol A, estão associados com maior risco de distúrbios cardiometabólicos⁽⁵¹⁾.

O presente estudo se destaca por sua amostra relativamente grande, por utilizar um instrumento validado para avaliar o consumo alimentar⁽²⁵⁾ e pelo uso da classificação NOVA, a mais adotada na literatura científica para classificação de alimentos segundo o grau de processamento^(5,52).

O estudo se destaca também por avaliar a associação entre consumo de AUP e risco de morte por DCNT, aumentando assim a especificidade da associação já observada entre o consumo de AUP e risco de morte por todas as causas. A causalidade reversa é improvável tanto pelo delineamento longitudinal quanto pela exclusão de indivíduos com tempo de seguimento inferior a um ano, além disso os resultados foram confirmados nas análises de sensibilidade excluindo indivíduos com câncer ou DCV na visita 1. Finalmente, as estimativas de associações foram ajustadas por importantes fatores de confusão.

Entretanto, existem limitações. Uma limitação importante é devido ao QFA não ter sido elaborado considerando o uso da NOVA, podendo resultar em erros não diferenciais de classificação e, conseqüentemente, subestimar a magnitude das associações encontradas⁽⁵³⁾. Outra limitação é o uso de dados de consumo alimentar apenas da visita 1, não sendo possível considerar alterações que ocorreram ao longo do tempo, o que pode subestimar o real impacto dos AUP no risco de morte, tendo em vista a tendência de aumento do consumo de AUP no país^(35,54). Não podemos esquecer que os dados sobre o consumo de AUP foram obtidos por autorrelato e que o instrumento utilizado favorece a superestimação do consumo alimentar geral⁽⁵⁵⁾, entretanto, é improvável que tal superestimação afete os AUP diferentemente, assim o uso do percentual de consumo de AUP na dieta torna improvável que tal limitação tenha interferido em nossos resultados. O número relativamente baixo de óbitos por DCV (n = 150) pode explicar, em parte, a ausência de associação entre consumo de AUP e risco de morte por DCV. Por fim, apesar dos ajustes por importantes confundidores, um certo grau de confundimento residual pode existir devido a fatores de confusão não mensurados.

Os resultados do presente estudo sugerem que o aumento da proporção de AUP na dieta está associado com um maior risco de morte por todas as causas e por DCNT, após 8 anos de seguimento. Esses achados reforçam a necessidade de elaboração e implementação de políticas públicas mais rigorosas, como aumento da tributação para os AUP, restrições à publicidade de AUP e ações de subsídio e de promoção do consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados. Essas medidas são essenciais para redução da carga global de DCNT e, conseqüentemente, do risco de morte associado à essas doenças.

Tabela 1: Características da população de estudo na linha de base (2008-2010) segundo consumo de alimentos ultraprocessados, ELSA-Brasil (n = 14747).

	%	Proporção (g/d) de alimentos ultraprocessados na dieta (Mediana, IIQ)
Sexo		
Masculino	45,6	15,6 (9,8-23,1)
Feminino	54,4	16,4 (11,0-23,6)
Idade, média e DP	52,0 (\pm 9,1)	-
Centro de investigação (por região)		
Sul	13,6	17,6 (11,8-24,8)
Sudeste	73,1	16,7 (10,9-24,1)
Nordeste	13,3	12,2 (7,8-17,0)
Escolaridade		
Superior completo	53,0	17,0 (11,4-24,2)
Médio completo	34,5	15,6 (9,9-22,9)
Fundamental completo	6,7	13,4 (8,6-20,8)
Até fundamental incompleto	5,7	12,7 (7,4-20,8)
Atividade física		
Insuficientemente ativo	75,7	16,2 (10,5-23,6)
Ativo	24,3	15,6 (10,3-22,6)
Tabagismo		
Não fumante	86,3	16,0 (10,5-23,3)
Fumante	13,7	16,3 (10,2-24,1)
Consumo excessivo de álcool (g/semana)		
Não	92,6	16,3 (10,7-23,6)
Excessivo	7,4	12,3 (7,7- 20,0)
Diabetes		
Não	90,4	16,2 (10,7-23,6)
Sim	9,6	14,4 (8,6-21,6)
Hipertensão arterial		
Não	64,7	16,4 (10,9-23,6)
Sim	35,3	15,4 (9,6-22,9)
Hipercolesterolemia		
Não	64,2	16,4 (10,6-23,7)
Sim	35,8	15,5 (10,2-22,6)
Doença cardiovascular		
Não	95,2	16,1 (10,5-23,4)
Sim	4,8	14,9 (9,3-22,3)
Câncer		
Não	95,4	16,1 (10,5-23,4)
Sim	4,6	15,5 (10,1-23,1)
Índice de massa corporal (kg/m²), média e DP	27,0 (\pm 4,7)	-

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico.

Tabela 2: Porcentagem de contribuição dos grupos de alimentos sobre o total de alimentos ultraprocessados (AUP) e bebidas consumido, ELSA-Brasil (n = 14747).

Grupo de alimentos	Porcentagem (%)
Refrigerantes, sucos artificiais e refrescos	34,5
Pães ultraprocessados ^a	16,6
Produtos lácteos ultraprocessados ^b	15,5
Massas, pizza e salgados ^c	8,7
Doces	8,6
Bolos e biscoitos doces	5,2
Carnes processadas e embutidos	4,8
Biscoitos salgados	2,4
Margarina e maionese	1,2
Sopas instantâneas	0,9
Barra de cereal	0,8
Bebidas destiladas	0,8

^aPão light, pão de forma, pão sírio, pão doce/caseiro, pão integral, pão de centeio, pão de queijo.

^bIogurte, requeijão, sorvete e sobremesas a base de leite.

^cMacarrão instantâneo, pizza, salgados assados e fritos, acarajé, cachorro-quente.

Tabela 3: Associação entre consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) e risco de morte por todas as causas, por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e por doenças cardiovasculares (DCV) entre os participantes do ELSA-Brasil (n = 14747).

	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
<i>Óbitos por todas as causas (n = 510)</i>			
Incremento de 10%	0,87 (0,79-0,96)	1,12 (1,02-1,22)	1,12 (1,02-1,23)
<i>Óbitos por DCNT (n = 449)</i>			
Incremento de 10%	0,87 (0,79-0,96)	1,12 (1,02-1,24)	1,12 (1,02-1,24)
<i>Óbitos por DCV (n = 150)</i>			
Incremento de 10%	0,73 (0,61-0,88)	1,01 (0,84-1,20)	1,00 (0,84-1,20)

DCNT: doenças crônicas não transmissíveis; DCV: doenças cardiovasculares; HR: *hazard ratios*; IC: intervalo de confiança.

Modelo 0: sem ajustes

Modelo 1: ajustes por sexo, idade (anos), centro de investigação (por região), escolaridade, atividade física, tabagismo, consumo excessivo de álcool, relato de diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, DCV e câncer.

Modelo 2: Modelo 1 + índice de massa corporal (kg/m²).

Os valores em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

Tabela S1: Associação entre consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) e risco de morte por todas as causas, por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e por doenças cardiovasculares (DCV) entre os participantes do ELSA-Brasil livres de doenças cardiovasculares e câncer na linha de base (n = 13,440).

	Modelo 0 HR (IC 95%)	Modelo 1 HR (IC 95%)	Modelo 2 HR (IC 95%)
<i>Óbitos por todas as causas (n = 384)</i>			
Incremento de 10%	0,89 (0,80-0,99)	1,15 (1,04-1,28)	1,15 (1,04-1,28)
<i>Óbitos por DCNT (n = 332)</i>			
Incremento de 10%	0,89 (0,80-1,00)	1,16 (1,04-1,30)	1,16 (1,04-1,30)
<i>Óbitos por DCV (n = 110)</i>			
Incremento de 10%	0,72 (0,58-0,90)	1,02 (0,83-1,25)	1,01 (0,82-1,24)

DCNT: doenças crônicas não transmissíveis; DCV: doenças cardiovasculares; HR: *hazard ratios*; IC: intervalo de confiança.

Modelo 0: sem ajustes

Modelo 1: ajustes por sexo, idade (anos), centro de investigação (por região), escolaridade, atividade física, tabagismo, consumo excessivo de álcool, relato de diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia.

Modelo 2: Modelo 1 + índice de massa corporal (kg/m²).

Modelos cujo os desfechos foram óbitos por todas as causas e óbitos por DCNT foram estratificados por hipertensão arterial.

Os valores em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

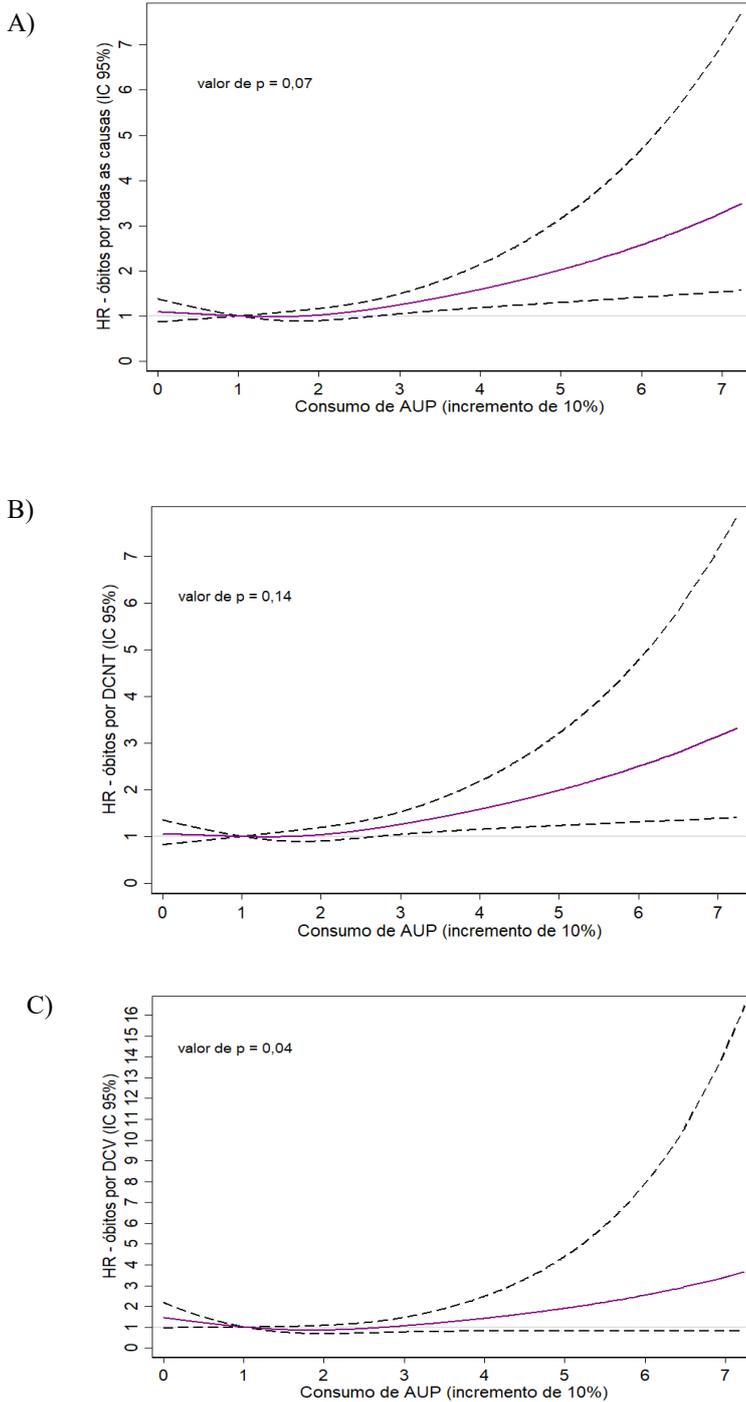


Figura 1: Associações entre consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) e risco de morte por todas as causas (A), por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (B) e por doenças cardiovasculares (DCV) (C) entre participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) obtidas a partir de modelos *splines* cúbicos restritos ajustados por sexo, idade, centro de investigação (por região), escolaridade, atividade física, tabagismo, consumo excessivo de álcool, relato de diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, DCV e câncer. O consumo de AUP foi utilizado em sua forma contínua, por incremento de 10% na proporção de AUP na dieta, sendo o valor de referência 1 (=10%). A linha contínua representa os *hazard ratios* (HRs) e as linhas tracejadas indicam os intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foram utilizados três nós, localizados nos percentis 10, 50 e 90 do consumo de AUP.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (2018). Non-communicable diseases country profiles 2018. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512> (accessed November 2021).
2. Brasil. Ministério da Saúde (2021) Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
3. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM *et al.* (2020) Mortalidade por doenças cardiovasculares segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol* **115**, 152-160.
4. Machado ÍE, Parajára MDC, Guedes LFF *et al.* (2022) Burden of non-communicable diseases attributable to dietary risks in Brazil, 1990-2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Rev Soc Bras Med Trop* **55**, e0282.
5. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M *et al.* (2019) Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO.
6. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB *et al.* (2019) Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* **22**, 936–941.
7. Louzada MLC, Ricardo CZ, Steele EM *et al.* (2018) The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutr* **21**, 94–102.
8. Fardet A, Rock E, Bassama J *et al.* (2015) Current food classifications in epidemiological studies do not enable solid nutritional recommendations for preventing diet-related chronic diseases: the impact of food processing. *Adv Nutr* **6**, 629-638.
9. Chen X, Zhang Z, Yang H *et al.* (2020) Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J* **19**, 86.
10. Silva Meneguelli T, Viana Hinkelmann J, Hermsdorff HHM *et al.* (2020) Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr* **71**, 678-692.
11. Lane MM, Davis JA, Beattie S *et al.* (2021) Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev* **22**, e13146.

12. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP *et al.* (2021) Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* **125**, 308-318.
13. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, López-García E *et al.* (2019) Consumption of ultra-processed foods and mortality: a national prospective cohort in Spain. *Mayo Clin Proc* **94**, 2178–2188.
14. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S *et al.* (2021) Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-Sani Study. *Am J Clin Nutr* **113**, 446–455.
15. Kim H, Hu EA, Rebholz CM (2019) Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988–1994). *Public Health Nutr* **22**, 1777–1785.
16. Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I *et al.* (2019) Association between consumption of ultraprocessed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ* **365**, 11949.
17. Romero Ferreiro C, Martín-Arriscado Arroba C, Cancelas Navia P *et al.* (2021) Ultra-processed food intake and all-cause mortality: DRECE cohort study. *Public Health Nutr*, 1-10.
18. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B *et al.* (2019) Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern Med* **179**, 490–498.
19. Juul F, Vaidean G, Lin Y *et al.* (2021) Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* **77**, 1520-1531
20. Zhong GC, Gu HT, Peng Y *et al.* (2021) Association of ultra-processed food consumption with cardiovascular mortality in the US population: long-term results from a large prospective multicenter study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* **18**, 21.
21. Aquino EM, Barreto SM, Benseñor IM *et al.* (2012) Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol* **175**, 315-324.
22. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG *et al.* (2014) Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* **0**, 1-8.
23. Barreto SM, Ladeira RM, Bastos MSCBO *et al.* (2013) Estratégias de identificação, investigação e classificação de desfechos incidentes no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública* **47**, 79-86.
24. Molina MDCB, Faria CP, Cardoso LO *et al.* (2013) Diet assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Development of a

- food frequency questionnaire. *Rev Nutr* **26**, 167-176.
25. Molina MDCB, Benseñor IM, Cardoso LO *et al.* (2013) Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad Saúde Pública* **29**, 369-379.
 26. Simões BS, Barreto SM, Molina MCB *et al.* (2018) Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Cad Saúde Pública* **34**, e00019717.
 27. Scaranni PODS, Cardoso LO, Chor D *et al.* (2021) Ultra-processed foods, changes in blood pressure and incidence of hypertension: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr* **24**, 3352–3360.
 28. International Physical Activity Questionnaire (2005). Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short and long forms. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf> (accessed March 2021).
 29. Piccinelli M, Tessari E, Bortolomasi M *et al.* (1997) Efficacy of the alcohol use disorders identification test as a screening tool for hazardous alcohol intake and related disorders in primary care: a validity study. *BMJ* **314**, 420–424.
 30. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E *et al.* (2019) Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* **365**, 11451
 31. Fine JP, Gray RJ (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* **94**, 496-509.
 32. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E *et al.* (2020) Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med* **180**, 283-291.
 33. Mendonça RD, Lopes ACS, Pimenta AM *et al.* (2016) Ultra-processed food consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens* **30**, 358–366.
 34. Doll R (1998) Epidemiology of chronic non-infectious disease: current status and future perspective. *Rev Bras Epidemiol* **1**, 94-103.
 35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2020) Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE.
 36. Brasil. Ministério da Saúde (2014) Guia alimentar para a população brasileira. Brasília, DF: Ministério da Saúde.

37. Popkin BM, Barquera S, Corvalan C *et al.* (2021) Towards unified and impactful policies to reduce ultra-processed food consumption and promote healthier eating. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **9**, 462-470.
38. Cátedra Josué de Castro, Nupens/USP (2021) Dialogue on ultra-processed food products: solutions for healthy and sustainable food systems. São Paulo. <http://catedrajc.fsp.usp.br/publicacoes>. (accessed October 2022).
39. Jardim MZ, Costa BVL, Pessoa MC *et al.* (2021) Ultra-processed foods increase noncommunicable chronic disease risk. *Nutr Res* **95**, 19-34.
40. Rauber F, Louzada MLC, Steele EM *et al.* (2018) Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* **10**, 587.
41. Marron-Ponce JA, Flores M, Cediel G, Monteiro CA, Batis C. *et al.* (2019) Associations between Consumption of Ultra-Processed Foods and Intake of Nutrients Related to Chronic Non-Communicable Diseases in Mexico. *J Acad Nutr Diet.* **119**, 1852–1865.
42. Chien KL, Lin HJ, Hsu HC *et al.* (2013) Comparison of predictive performance of various fatty acids for the risk of cardiovascular disease events and all-cause deaths in a community-based cohort. *Atherosclerosis* **230**, 140-147.
43. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM *et al.* (2014) Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* **371**, 624–634.
44. Nagai M, Ohkubo T, Miura K *et al.* (2016) Association of total energy intake with 29-year mortality in the Japanese: NIPPON DATA80. *J Atheroscler Thromb* **23**, 339–354.
45. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW *et al.* (2014) Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* **174**, 516–524.
46. Moreira PVL, Baraldi LG, Moubarac J-C *et al.* (2015) Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* **10**, e0118353.
47. Moreira PV, Hyseni L, Moubarac J-C *et al.* (2018) Effects of reducing processed culinary ingredients and ultra-processed foods in the Brazilian diet: a cardiovascular modelling study. *Public Health Nutr* **21**, 181–188.
48. Juul F, Vaidean G, Parekh N (2021) Ultra-processed foods and cardiovascular diseases: potential mechanisms of action. *Adv Nutr* **12**, 1673-1680.
49. Santos FS, Dias MS, Mintem GC *et al.* (2020) Processamento de alimentos e fatores de risco cardiometabólicos: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública* **54**,70.

50. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL (2014) Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr* **5**, 104-113.
51. Rancière F, Lyons JG, Loh VH *et al.* (2015) Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environ Health* **14**, 46.
52. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Louzada ML, Pereira Machado P. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO, 2019.
53. Szklo M & Nieto FJ (2012) *Epidemiology: Beyond the Basics*, 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning.
54. Levy RB, Andrade GC, da Cruz GL, et al. (2022) Três décadas da disponibilidade domiciliar de alimentos segundo a NOVA – Brasil, 1987–2018. *Rev Saude Publica* **56**, 75.
55. Willett WC. (2012) *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta tese sugerem efeito benéfico do consumo de laticínios totais e leite total sobre o risco de morte por DCV, enquanto o consumo de alimentos ultraprocessados esteve associado com maior risco de morte por todas as causas e por DCNT entre os participantes do ELSA-Brasil após 8 anos de seguimento. Contudo, diferente do que foi postulado, nenhuma associação foi observada entre consumo de alimentos ultraprocessados e mortalidade cardiovascular.

Os achados do presente estudo acerca do efeito protetor dos laticínios sobre o risco de morte por DCV reforçam resultados já encontrados em outras populações, entretanto, algumas lacunas ainda persistem quanto aos benefícios do consumo de subgrupos específicos sobre o risco de morte. No presente estudo, encontramos que indivíduos do 2º quartil de consumo de laticínios com alto teor de gordura apresentaram menor risco de morte por DCV, entretanto, o mesmo não foi observado para indivíduos do 3º e 4º quartis de consumo. Adicionalmente, nenhuma associação foi encontrada entre consumo de laticínios com baixo teor de gordura ou fermentados e risco de morte por DCV. Vale ressaltar que ainda existe uma grande discussão sobre o efeito benéfico dos laticínios, em especial os laticínios com alto teor de gordura e fermentados, sobre o risco de morte por DCV. Entretanto, embora os resultados dos estudos sejam inconsistentes, acredita-se que tais inconsistências possam ser explicadas, em partes, pelas diferenças no consumo de laticínios, incluindo o tipo e as quantidades consumidas, bem como pelos diferentes padrões alimentares das populações.

Vale ressaltar ainda que embora os mecanismos causais relacionados ao surgimento das DCNT, incluindo as DCV, não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que a fisiopatologia dessas doenças está diretamente relacionada com um processo inflamatório. Diante disso, no artigo 1, buscando um maior entendimento causal dessa relação avaliamos também a associação entre consumo de laticínios e mudanças longitudinais nos níveis de PCR-us em aproximadamente 4 anos de seguimento. Contudo, nenhuma associação foi encontrada na população de estudo. Acredita-se que uma das possíveis explicações para a ausência de associação esteja relacionada com o fato da inflamação ser um fenômeno complexo e multicausal, assim a avaliação de um único marcador inflamatório pode não ter sido suficiente para medir o efeito dos laticínios sobre a inflamação.

A elevação em 12% do risco de morte por todas as causas e por DCNT associado ao incremento em 10% do consumo de alimentos ultraprocessados observada na presente tese é consistente com resultados de estudos que investigaram a relação entre consumo de alimentos

ultraprocessados e maior incidência de DCNT e de morte por todas as causas. Por outro lado, os resultados relacionados a mortalidade cardiovascular reforçam a necessidade de mais estudos que investiguem a associação entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por DCV. Embora alguns estudos tenham reportado efeito nocivo do consumo de alimentos ultraprocessados sobre o risco de morte por DCV, outros não encontraram qualquer associação. Vale ressaltar que a ausência de associação observada no presente estudo e em estudos com outras populações pode ser explicada pelo curto período de seguimento e pelo baixo número de óbitos por DCV. Dessa forma, acredita-se que para melhor avaliar a relação entre consumo de alimentos ultraprocessados e risco de morte por DCV será necessário um maior tempo seguimento dos participantes da coorte ELSA-Brasil.

Por fim, os resultados do presente estudo reforçam a necessidade de políticas públicas de incentivo ao consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, dentre eles o leite, e de redução do consumo de alimentos ultraprocessados. De maneira a alcançar tais objetivos, destaca-se a adoção de políticas fiscais, como o aumento da tributação para os alimentos ultraprocessados combinado com ações de subsídio e incentivo para a compra de alimentos não processados. Além disso, outras ações como restrições à publicidade de alimentos ultraprocessados e campanhas de conscientização e de promoção de hábitos saudáveis são fundamentais para redução do consumo de alimentos ultraprocessados no país. Tais medidas, a médio e longo prazo, contribuirão para redução da carga global de DCNT e, conseqüentemente, do risco de morte associado à essas doenças.

REFERÊNCIAS

- ABARGOUEL, A. S. *et al.* Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **International Journal of Obesity**, London, v. 36, n. 12, p. 1485-1493, dez. 2012.
- ADAMS, J.; WHITE, M. Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008-12). **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, London, v. 12, p. 160, Dec. 2015.
- ADJIBADE, M. *et al.* Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p.78, Apr. 2019.
- ALEXANDER, D. D. *et al.* Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 115, n. 4, p. 737-750, fev. 2016.
- ALVAREZ-BUENO, C. *et al.* Effects of milk and dairy product consumption on type 2 diabetes: overview of systematic reviews and meta-analyses. **Advances in Nutrition**, Bethesda, v. 10, p. 154-163, maio 2019.
- AQUINO, E. M. L. *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 175, n. 4, p. 315-324, jan. 2012.
- ASTRUP, A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Copenhagen, v. 99, supl. 5, p. 1235-1242, mai. 2014.
- BARRETO, S. M. *et al.* Estratégias de identificação, investigação e classificação de desfechos incidentes no ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Campinas, v. 47, supl. 2, p. 79-86, jun. 2013.
- BECERRA-TOMÁS, N. *et al.* Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, London, v. 60, n. 7, p. 1207-1227, 2020.
- BENATAR, J. R.; SIDHU, K.; STEWART, R. A. H. Effects of high and low fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 10, e. 76480, out. 2013.
- BLANCO-ROJO, R. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and mortality: a National Prospective Cohort in Spain. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 94, n. 11, p. 2178-2188, 2019.

BONACCIO, M. *et al.* Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 113, n. 2, p. 446-455, 2021.

BONTHUIS, M. *et al.* Dairy consumption and patterns of mortality of Australian adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 64, p. 569-577, abr. 2010.

BORDONI, A. *et al.* Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, London, v. 57, n. 12, p. 2497-2525, ago. 2017.

BORTOLINI, G. A. *et al.* Guias alimentares: estratégia para redução do consumo de alimentos ultraprocessados e prevenção da obesidade. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 43, p. e59, 2019.

BORTOLINI, G. A. *et al.* Ações de alimentação e nutrição na atenção primária à saúde no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 44, p. e39, Apr 2020.

BRANT, L. C. C. *et al.* Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 116-128, maio 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011, 160p.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério da Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e Unidades da Federação**. Rio de Janeiro, RJ: IBGE, 2014a, 181p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014b, 156 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. **Vigitel Brasil 2015: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2015**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016a, 160p.

BRASIL. **Emenda Constitucional nº 95, de 15 de dezembro de 2016**. Altera o Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para instituir o Novo Regime Fiscal, e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 2016b. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc95.htm. Acesso em: 17 fev. de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017, 160p.

BRASIL. Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços. **Cadeia agroindustrial do leite no Brasil: diagnóstico dos fatores limitantes à competitividade.** Brasília, DF: Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços, 2018a. 167p.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Agropecuária, Recursos Naturais e Geografia. Produção da Pecuária Municipal 2018. **Produção da Pecuária Municipal**, Rio de Janeiro, v. 46, p. 1-8, 2018b.

BRASIL. Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões /** IBGE. Rio de Janeiro, RJ: IBGE, 2020a, 113p.

BRASIL. Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE, 2020b, 61p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis. **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 brasileiros e no Distrito Federal em 2019.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020c, 276p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2020: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2020.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021a, 124p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021b, 118p.

BRINKMANN, S. Leite e modernidade: ideologia e políticas de alimentação na era Vargas. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 1-17, jan./mar. 2014.

CALDER, P. C. et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. **The British Journal of Nutrition**, Zurich, v. 106, supl. 3, p. 5-78, dez. 2011.

- CALVO, M. S.; MOSHFEGH, A. J.; TUCKER, K. L. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. **Advances in nutrition**, Bethesda, v. 5, n. 1, p. 104-113, Jan. 2014.
- CANELLA, D. S. *et al.* Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). **PloS one**, San Francisco, v. 9, n. 3, p. e92752, mar. 2014.
- CANHADA, S. L. *et al.* Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 23, n. 6, p. 1076-1086, abri. 2020.
- CASTRO-JUNIOR, P. C. P. **Identificação dos padrões de consumo alimentar associados às doenças cardiovasculares e/ou obesidade no Brasil e no mundo: uma revisão sistemática.** Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.
- CHASSAING, B. *et al.* Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. **Gut**, London, v. 66, n. 8, p. 1414–1427, ago. 2017.
- CHEN, X. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. **Nutrition Journal**, v. 19, n. 1, p. 86. Aug. 2020.
- CHEN, G-C *et al.* Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Scientific Reports**, London, v. 5, n. 1, 14606, set. 2015.
- CHEN, M. *et al.* Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Copenhagen, v. 96, n. 4, p. 735-747, out. 2012.
- CROVETTO, M.; UAUY, R. Changes in processed food expenditure in the population of Metropolitan Santiago in the last twenty years. **Revista Medica de Chile**, v. 140, n. 3, p. 305-12, 2012.
- CURIONI, C. *et al.* The decline in mortality from circulatory diseases in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 25, n. 1, p. 9-15, 2009.
- D'ALMEIDA, K. S. M. *et al.* Mediterranean diet and other dietary patterns in primary prevention of heart failure and changes in cardiac function markers: a systematic review. **Nutrients**, Basel, v. 10, n. 1, p. 58, jan. 2018.
- DEFAGÓ, M. D. *et al.* Influence of food patterns on endothelial biomarkers: a systematic review. **Journal of Clinical Hypertension**, Greenwich, v. 16, n. 12, p. 907-913, dez. 2014.
- DEHGHAN, M. *et al.* Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, London, v. 392, p. 2288-2297, set. 2018.

DING, M. *et al.* Milk intake associations with mortality risk in women and men: three prospective cohort studies. **BMJ**, London, v. 367, 16204, nov. 2019.

DREHMER, M. *et al.* Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia, independent of obesity, in Brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 101, n. 4, p. 775-782, abr. 2015.

DREHMER, M. *et al.* Brazilian dietary patterns and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet-relationship with metabolic syndrome and newly diagnosed diabetes in the ELSA-Brasil study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 9, 13, fev. 2017.

DREHMER, M. *et al.* Total and full-fat, but not low-fat, dairy product intakes are inversely associated with metabolic syndrome in adults. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 146, n. 1, p. 81-89, jan. 2016.

DROUIN-CHARTIER, J. P. *et al.* Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. **Advances in Nutrition**, Bethesda, v. 7, n. 6, p. 1026-1040, nov. 2016.

DUARTE, E. C.; BARRETO, S. M. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 21, n. 4, p. 529-532, dez. 2012.

ELEFThERIOU, D. *et al.* Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. **The British Journal of Nutrition**, Zurich, v. 120, n. 10, p. 1081-1097, nov. 2018.

ELIZABETH, L. *et al.* Ultra-Processed Foods and Health Outcomes: A Narrative Review. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 7, p. 1955, Jun. 2020.

FARDET, A.; ROCK, E. In vitro and in vivo antioxidant potential of milks, yoghurts, fermented milks and cheeses: a narrative review of evidence. **Nutrition Research Reviews**, Cambridge, v. 31, n. 1, p. 52-70, jun. 2018.

FARVID, M. S. *et al.* Dairy food intake and all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality: the Golestan Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, Cambridge, v. 185, n. 8, p. 697-711, abr. 2017.

FAUSTO, M. A. *et al.* Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 513-524, mar. 2008.

FEDELI, L. G. *et al.* Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Campinas, v. 47, supl. 2, p. 63-71, jun. 2013.

FERNANDEZ, M. A.; MARETTE, A. Novel perspectives on fermented milks and cardiometabolic health with a focus on type 2 diabetes. **Nutrition Reviews**, New York, v. 76, supl. 1, p. 16-28, dez. 2018.

FIOLET, T. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. **BMJ**, London, v. 360, p. k322, Feb. 2018.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Milk and dairy products in human nutrition**. Roma: FAO. 2013. 404p.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **UN General Assembly proclaims Decade of Action on Nutrition**. FAO. 2016. Disponível em: <<http://www.fao.org/news/story/en/item/408970/icode/>>. Acesso em: 03 mar. 2022.

FONTECHA, J. *et al.* Milk and dairy product consumption and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews and meta-analyses. **Advances in Nutrition**, Bethesda, v. 10, suppl_2, p. S164-S189, 2019.

FRANCISCO, S. C. *et al.* Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and hypertension risk: results of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 123, n. 9, p. 1068-1077, maio 2020.

GÓMEZ-DONOSO, C. *et al.* Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 59, n. 3, p. 1093-1103.

GUO, J. *et al.* Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, Rome, v. 32, n. 4, p. 269-287, abr. 2017.

HALL, K. D. *et al.* Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. **Cell metabolism**, Cambridge, v. 30, n. 1, p. 67-77, 2019.

HEINDEL, J. J., NEWBOLD, R., SCHUG, T. T. Endocrine disruptors and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 11, n. 11, p. 653-661, nov. 2015.

HEINDEL, J. J. *et al.* Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, v. 68, p. 3-33, mar 2017.

HEMME, T. (ed.). **IFCN Dairy Report 2018**. Kiel, Germany: IFCN, 2018.

HOUSTON, M. C. The importance of potassium in managing hypertension. **Current Hypertension Reports**, Philadelphia, v. 13, n. 4, p. 309-317, ago. 2011a.

HOUSTON, M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Hypertension**, Greenwich, v. 13, n. 11, p. 843-847, nov. 2011b.

HU, D. *et al.* Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 24, n. 5, p. 460-469, maio 2014.

HUANG, L-Y. *et al.* Optimal dairy intake is predicated on total, cardiovascular, and stroke mortalities in a Taiwanese Cohort. **Journal of the American College of Nutrition**, London, v. 33, n. 6, p. 426-436, jul. 2014.

HUTH, P. J.; DIRIENZO, D. B.; MILLER, G. D. Major Scientific Advances with Dairy Foods in Nutrition and Health. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 89, n. 4, p. 1207-1221, 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. 1133p.

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ). **Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short and long forms. 2005**. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. Acesso em: 28 de março de 2020.

JAYEDI, A. *et al.* Healthy and unhealthy dietary patterns and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v.124, n. 11, p. 1133-1144, 2020.

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

JUUL, F.; VAIDEAN, G.; PAREKH, N. Ultra-processed foods and cardiovascular diseases: potential mechanisms of action. **Advances in nutrition**, Bethesda, v. 12, n. 5, p. 1673-1680, 2021.

JUUL, F *et al.* Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. **The British journal of nutrition**, Cambridge, v. 120, n. 1, p. 90-100, 2018.

JUUL, F *et al.* Ultra-processed food consumption among US adults from 2001 to 2018. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, nqab305, Oct. 2021a.

JUUL, F *et al.* Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 77, p. 1520-1531, mar. 2021b.

KIM, H.; HU, E. A.; REBHOLZ, C. M. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 22, n. 10, p. 1777-1785, jul. 2019.

KONDO, I. *et al.* Consumption of dairy products and death from cardiovascular disease in the Japanese general population: the NIPPON DATA80. **Journal of Epidemiology**, Tóquio, v. 23, n. 1, p. 47-54, jan. 2013.

LABONTÉ, M-E. *et al.* Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese

adults. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Copenhagen, v. 97, n. 4, p. 706-717, abr. 2013.

LANE, M. M. *et al.* Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. **Obesity reviews**, Oxford, v. 22, n. 3, p. e13146, 2021.

LARSSON, S. C. *et al.* Milk consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and câncer: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, Basel, v. 7, n. 9, p. 7749-7763, set. 2015.

LATASA, P *et al.* Added sugars and ultra-processed foods in Spanish households (1990-2010). **European journal of clinical nutrition**, London, v. 72, n. 10, p. 1404-1412, 2018.

LEDUE, T. B.; RIFAI, N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive Protein Measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v. 49, n. 8, p. 1258-1271, ago. 2003.

LI, F. *et al.* Associations of dietary patterns with the risk of all-cause, CVD and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. **The British journal of nutrition**, Zurich, v. 113, n. 1, p. 16-24, jan. 2015.

LI, Y. *et al.* Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 259, p. 75-82, 2017.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. **The American Journal of Medicine**, Arizona, v. 116, suppl. 6A, p. 9S-16S, 2004.

LIBBY, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. **The American journal of clinical nutrition**, Copenhagen, v. 83, n. 2, p. 456S-460S, fev. 2006.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, London, v. 420, p. 868-874, dez. 2002.

LOPES, A. E. S. C. *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and serum C-reactive protein levels: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. **Sao Paulo Med J**, São Paulo, v. 137, n. 2, p. 169-176, 2019.

LORDAN, R.; ZABETAKIS, I. Invited review: The anti-inflammatory properties of dairy lipids. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 100, n. 6, p. 4197-4212, jun. 2017.

LOUIE, J. C. Y. *et al.* Dairy consumption and the risk of 15-year cardiovascular disease mortality in a cohort of older Australians. **Nutrients**, Basel, v. 5, n. 2, p. 441-454, fev. 2013.

LOUZADA, M. L. C. *et al.* Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, n. 00, 2015.

MACHADO, I. E. *et al.* Burden of non-communicable diseases attributable to dietary risks in Brazil, 1990-2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 55, suppl 1, p. e0282-2021, 2022.

MALTA, D. C. *et al.* A implantação do Sistema de Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil, 2003 a 2015: alcances e desafios. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, n. 04, p. 661-675, 2017a.

MALTA, D. C. *et al.* Fatores de risco relacionados à carga global de doença do Brasil e Unidades Federadas, 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, n. Suppl 01, p. 217-232, maio 2017b.

MALTA, D. C. *et al.* Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 22, p. e190030, 2019.

MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por doenças cardiovasculares segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 115, n. 2, p. 152-160, ago. 2020.

MARTÍNEZ STEELE, E. *et al.* Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. **Preventive medicine**, Amsterdam, v. 125, p. 40-48, 2019.

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

MARRÓN-PONCE, J. A. *et al.* Trends in ultra-processed food purchases from 1984 to 2016 in Mexican households. **Nutrients**, Basel, v. 11, n. 1, p. 45, Dec. 2018.

MASSA, K. H. C.; DUARTE, Y. A. O.; CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 105-114, jan. 2019.

MAZIDI, M. *et al.* Consumption of dairy product and its association with total and cause specific mortality: a population-based cohort study and meta-analysis. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 38, n. 6, p. 2833-2845, dez. 2018.

MENDONÇA, R. D. *et al.* Ultra-processed food consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. **American Journal of Hypertension**, New York, v. 30, n. 4, p. 358-366, Apr. 2017.

MENDONÇA, R. D. *et al.* Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v. 104, n. 5, p. 1433-1440, Nov. 2016.

MICHAËLSSON, K. *et al.* Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. **BMJ**, London, v. 349, g6015, Oct. 2014.

- MILLER, M. A.; CAPPUCCIO, F. P. Ethnicity and inflammatory pathways implications for vascular disease, vascular risk and therapeutic intervention. **Current Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 14, n. 13, p. 1409-1425, fev. 2007.
- MIRANDA, A. M. *et al.* Coffee consumption and coronary artery calcium score: cross-sectional results of ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). **Journal of the American Heart Association**, St. Louis, v. 7, n. 7, e007155, mar. 2018.
- MIRANDA, A. M. *et al.* Coffee consumption and risk of hypertension: a prospective analysis in the cohort study. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, jun. 2020.
- MOLINA, M. D. C. B *et al.* Diet assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): development of a food frequency. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 26, n. 2, p. 167-176, mar./abr. 2013a.
- MOLINA, M. D. C. B *et al.* Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 379-389, fev. 2013b.
- MONDINI, L.; MONTEIRO, C. A. Mudanças no padrão de alimentação da população urbana brasileira (1962-1988). **Revista de Saúde Pública**, Campinas, v. 28, n. 6, p. 433-439, 1994.
- MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L.; COSTA, R. B. L. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). **Revista de Saúde Pública**, Campinas, v. 34, n. 3, p. 251-258, jun. 2000.
- MONTEIRO, C. A. *et al.* A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 11, p. 2039–2049, 2010.
- MONTEIRO, C. A.; CANNON, G. The impact of transnational "big food" companies on the South: a view from Brazil. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 9, n. 7, p. e1001252, 2012.
- MONTEIRO, C. A. *et al.* NOVA. The star shines bright. **World Nutrition**, London, v. 7, p. 28-38, 2016.
- MONTEIRO, C. *et al.* Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 21, n. 1, p. 18-26, 2018a.
- MONTEIRO, C. A. *et al.* The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 21, n. 1, p. 5-17, 2018b.
- MONTEIRO, C. A. *et al.* **Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system.** Rome, FAO, 2019, 48p.
- MOOSAVIAN, S. P. *et al.* Effects of dairy products consumption on inflammatory biomarkers among adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, Avellino, v. 30, n. 6, p. 872-888, jun. 2020.

MOREIRA, P. V. L. *et al.* Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. **Plos One**, San Francisco, v. 10, n. 2, p. e0118353, 2015.

MOREIRA, P. V. L. *et al.* Effects of reducing processed culinary ingredients and ultra-processed foods in the Brazilian diet: a cardiovascular modelling study. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 21, n. 1, p. 181-188, 2018.

MOUBARAC, J-C. *et al.* Processed and ultra-processed food products: consumption trends in Canada from 1938 to 2011. **Canadian Journal of Dietetic Practice and Research**, Markham, v. 75, n. 1, p. 15-21, 2014.

MOZAFFARIAN, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. **Circulation**, Dallas, v. 133, n. 2, p. 187-225, jan. 2016.

MULLIE, P.; PIZOT, C.; AUTIER, P. Daily Milk consumption and all-cause mortality, coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. **BMC Public Health**, London, v. 16, n. 1, 1236, dez. 2016.

MURRAY, C. J. L *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, London, v. 392, n. 10159, p. 1859-1922, nov. 2018.

NARDOCCI, M. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and obesity in Canada. **Canadian Journal of Public Health**, Ottawa, v. 110, n. 1, p. 4-14, 2019.

NASREDDINE, L. *et al.* A minimally processed dietary pattern is associated with lower odds of metabolic syndrome among Lebanese adults. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 21, n. 1, p. 160-171, 2018.

O'BRIEN, M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 27, n. 2, p. 46-52, maio 2012.

OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 115, n. 3, p. 308-439, set. 2020.

PACKARD, R. R. S.; LIBBY, P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v. 54, n. 1, p. 24–38, 2008.

PAGLIAI, G. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Nutrition**, v. 125, n. 3, p. 308-318, 2021.

PALA V. *et al.* Associations of dairy product consumption with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Italy cohort. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Copenhagen, v. 110, n. 5, p. 1220-1230, nov. 2019.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications**. Washington, D.C.: PAHO, 2015, 76p.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Ultra-processed food and drink products in Latin America: sale, sources, nutrient profiles and policy implications**. Washington, D.C.: PAHO, 2019, 72p.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, jun. 2003.

PICCINELLI, M. *et al.* Efficacy of the alcohol use disorders identification test as a screening tool for hazardous alcohol intake and related disorders in primary care: a validity study. **BMJ**, London, v. 314, p. 420-424, 1997.

PIEPOLI, M. F. *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **European Heart Journal**. London, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, Aug. 2016

PRAAGMAN, J. *et al.* Dairy products and the risk of stroke and coronary heart disease: the Rotterdam Study. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 54, n. 6, p. 981-990, set. 2015.

RAUBER, F. *et al.* Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008-2014). **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 587, 2018.

RAUTIAINEN, S. *et al.* The role of calcium in the prevention of cardiovascular disease: a review of Observational Studies and Randomized Clinical Trials. **Current atherosclerosis reports**, Heidelberg, v. 15, n. 11, p. 362-384, nov. 2013.

RIBEIRO, A. G. *et al.* Associations of dairy intake with arterial stiffness in brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Nutrients**, Basel, v. 10, n. 6, p. 701, maio 2018.

RIBEIRO, A. G. *et al.* Associações entre consumo de produtos lácteos, proteína C-reativa e perfil lipídico em adultos: resultados do ELSA-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, 2020.

RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**, Dallas, v. 133, n. 4, p. 422-433, jan. 2016.

RICO-CAMPÀ, A. *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. **British Medical Journal**, London, v. 365, p. 11949, maio 2019.

RIDKER, P. M. Clinical application of C-Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, Dallas, v. 107, n. 3, p. 363-369, jan. 2003.

ROCHA, D. T.; CARVALHO, G. R.; RESENDE, J. C. **Cadeia produtiva do leite no Brasil: produção primária**. Juiz de Fora, MG: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Embrapa, 2020. 16p.

ROMA, J. C. Os objetivos de desenvolvimento do milênio e sua transição para os objetivos de desenvolvimento sustentável. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 71, n. 1, p. 33-39, Jan. 2019.

ROMERO FERREIRO, C. *et al.* Ultra-processed food intake and all-cause mortality: DRECE cohort study. **Public Health Nutrition**, Wallingford, 1-10, Aug. 2021.

SANTOS, F. S. *et al.* Processamento de alimentos e fatores de risco cardiometabólicos: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 54, p.70, 2020.

SANTOS, M. A. S. *et al.* Tendências da morbidade hospitalar por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2002 a 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 389-398, 2015.

SCARANNI, P. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and incidence of dyslipidaemias: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **British Journal of Nutrition**, Cambridge, p. 1-22, 2022.

SCARANNI, P. *et al.* Ultra-processed foods, changes in blood pressure and incidence of hypertension: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 24, n.11, p. 3352–3360, 2021.

SCHMIDT, M. I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, London, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHNABEL, L. *et al.* Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. **Journal of the American Medical Association internal medicine**, Chicago, v.179, n. 4, p. 490-498, abr. 2019.

SHAN, Z. *et al.* Association between healthy eating patterns and risk of cardiovascular disease. **JAMA internal medicine**, Chicago, v. 180, n. 8, p. 1090-1100, 2020.

SILVA, F. M. *et al.* Consumption of ultra-processed food and obesity: cross sectional results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort (2008-2010). **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 21, n. 12, p. 2271-2279, 2018.

SILVA, M. T. D. *et al.* Intake of selected foods and beverages and serum uric acid levels in adults: ELSA-Brasil (2008-2010). **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 23, n. 3, p. 506-514, fev. 2020.

SILVA MENEGUELLI, T. *et al.* Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 678-692, 2020.

SIMÕES, B. S. **Alimentos ultraprocessados: a classificação NOVA, descrição e associação com indicadores de posição socioeconômica no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto**. 2018. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

SIQUEIRA, J. H. *et al.* Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: cross-sectional analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Nutrients**, Basel, v. 10, n.8, p. 981, jul. 2018.

SIQUEIRA, K. B. **O mercado consumidor de leite e derivados**. Juiz de Fora, MG: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Embrapa, 2019. 17p.

SOARES, G. P. *et al.* Evolution of socioeconomic indicators and cardiovascular mortality in three Brazilian states. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 100, n. 2, p. 147-156, fev. 2013.

SOEDAMAH-MUTHU, S. S. *et al.* Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Hypertension**, Dallas, v. 60, n. 5, p. 1131-1137, Nov. 2012.

SROUR, B. *et al.* Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 365, p. 11451, 2019.

SROUR, B. *et al.* Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 2, p. 283-291, 2020.

TALAEI, M. *et al.* The association between dairy product intake and cardiovascular disease mortality in Chinese adults. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 56, n. 7, p. 2343-2352, out. 2017.

ULVEN, S. M. *et al.* Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: a updated systematic review of randomized clinical trials. **Advances in Nutrition**, Bethesda, v. 10, p. 239-250, maio 2019.

VAN AERDE, M. A. *et al.* Dairy intake in relation to cardiovascular disease mortality and all-cause mortality: the Hoorn Study. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 52, n. 2, p. 606-616, mar. 2013.

VANDEVIJVERE S, *et al.* Global trends in ultraprocessed food and drink product sales and their association with adult body mass index trajectories. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 20, n. S2, p. 10–19, 2019.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 21, n. 4, p. 539-548, dez. 2012.

VELASQUEZ-MELENDEZ, G. *et al.* Sweetened Soft Drinks Consumption Is Associated with Metabolic Syndrome: Cross-sectional Analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Journal of the American College of Nutrition**, London, v. 36, n. 2, p. 99-107, fev. 2017.

VILLELA, P. B. *et al.* Socioeconomic factors and mortality due to cerebrovascular and hypertensive disease in Brazil. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 38, n. 3, p. 205-212, 2019.

WANG, C. *et al.* Milk drinking and mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. **Journal of Epidemiology**, Tóquio, v. 25, n. 1, p. 66-73, jan. 2015.

WILLETT, W. C. **Nutritional Epidemiology**. 3. Ed. New York: Oxford University Press, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. Geneva: WHO. 2017a. 6p. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 28 de março de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular disease: about cardiovascular diseases**. Geneva: WHO. 2017b. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/. Acesso em: 31 de dezembro de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva: WHO. 2011. 166p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases**. Geneva: WHO. 2010. 176p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases country profiles 2018**. Geneva: WHO. 2018. 224p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases**. Fact sheet [internet]. WHO. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>. Acesso em: 18 fev. 2022.

YARMOLINSKY, J. *et al.* Artificially sweetened beverage consumption is positively associated with newly diagnosed diabetes in normal-weight but not in overweight or obese brazilian adults. **The Journal of nutrition**, Philadelphia, v. 146, n. 2, p. 290-297, 2016.

ZABETAKIS, I. Food security and cardioprotection: the polar lipid link. **Journal of food science**, Chicago, v. 78, n. 8, p. R1101-1104, ago. 2013.

ZHONG, G. C. *et al.* Association of ultra-processed food consumption with cardiovascular mortality in the US population: long-term results from a large prospective multicenter study. **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, London, v. 18, n.1, p. 21, fev. 2021.

ANEXOS

**ANEXO A - Aprovação do ELSA-Brasil pelos comitês de ética das instituições
participantes**



Fts. nº 99
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 DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

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

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

Senhor Pesquisador,

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

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

Atenciosamente,

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

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

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

Parecer nº. ETIC 186/06

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

DECISÃO

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

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


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



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

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

Projeto: 06-194 **Versão do Projeto:** 15/05/2006 **Versão do TCLE:** 15/05/2006

Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT
 ALVARO VIGO
 BRUCE BARTOLOW DUNCAN
 FLAVIO DANNI FUCHS
 MURILO FOPPA
 SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS
 SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

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

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


 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