

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



**IMPACTO DA RESTRIÇÃO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS
NA RESISTÊNCIA À INSULINA E COLESTEROL NÃO-HDL DE
INDIVÍDUOS ADULTOS COM OBESIDADE SUBMETIDOS À
RESTRIÇÃO ENERGÉTICA: UM ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO**

MICNÉIAS RÓBERTH PEREIRA

Maceió - 2 0 2 4

MICNÉIAS RÓBERTH PEREIRA

**IMPACTO DA RESTRIÇÃO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS
NA RESISTÊNCIA À INSULINA E COLESTEROL NÃO-HDL DE
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE SUBMETIDOS À RESTRIÇÃO
ENERGÉTICA: UM ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de Alagoas
como requisito à obtenção do título de Mestre
em Nutrição.

Orientador: **Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno**

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Maceió - 2 0 2 4

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- P436i Pereira, Micnéias Róberth.
Impacto da restrição de alimentos ultraprocessados na resistência à insulina e colesterol não-HDL de indivíduos adultos com obesidade submetidos à restrição energética : um ensaio clínico aleatório / Micnéias Róberth Pereira. – Maceió, 2024.
62 f. : il.
- Orientador: Nassib Bezerra Bueno.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2024.
- Bibliografia: f. 41-51.
Apêndices: f. 52-59.
Anexos: f. 60-62.
1. Alimento ultraprocessado. 2. Resistência à insulina. 3. Colesterol. 4. Obesidade. 5. Fatores de risco. 6. Restrição calórica. I. Título.

CDU: 612.39

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**“IMPACTO DA RESTRIÇÃO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS
NA RESISTÊNCIA À INSULINA E COLESTEROL NÃO-HDL DE
INDIVÍDUOS ADULTOS COM OBESIDADE SUBMETIDOS À
RESTRIÇÃO ENERGÉTICA: UM ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO”**

por

Micnéias Róberth Pereira

A Banca Examinadora, reunida aos 07/02/2025, considera o candidato
APROVADO.

Documento assinado digitalmente
 **FABIANA ANDREA MOURA**
Data: 07/02/2025 15:52:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGNUT
Universidade Federal de Alagoas - Ufal
Examinadora Interna

Documento assinado digitalmente
 **ISABELE REJANE DE OLIVEIRA MARANHÃO PIRE**
Data: 07/02/2025 15:41:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mestrado Profissional de Pesquisa em Saúde - MPPS
Centro Universitário de Maceió - Cesmac
Examinadora Externa

Documento assinado digitalmente
 **NASSIB BEZERRA BUENO**
Data: 07/02/2025 16:04:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGNUT
Universidade Federal de Alagoas - Ufal
Orientador/Presidente da Banca

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a meus pais, Sandra e Rosivaldo, por construírem as bases da minha formação para trilhar o caminho da vida. Também a minha companheira, Marianna, por estar ao meu lado, me apoiar e extrair o melhor de mim em todos os momentos. Meu amor, você é o farol que ilumina minha vida. A todos os meus amigos, dos mais próximos aos mais distantes, por tornarem a vida bela e leve de se viver. Em especial a Luís, Juca e Guilherme, a amizade de vocês é valiosa demais, obrigado por todos os conselhos e momentos compartilhados.

Também agradeço a meu orientador Nassib, a quem tenho admiração desde a primeira aula ministrada a mim, pelo aprendizado constante, a oportunidade de explorar o terreno do desconhecido que a ciência nos dá e pela confiança no meu trabalho. É uma honra estar ao seu lado, Mestre. Agradeço a todos os meus companheiros de laboratório, que diariamente me ensinaram, cada um à sua maneira, e me fizeram evoluir como ser humano e pesquisador. Em especial a Dafiny, Débora Ferro, Rodrigo, Ludmila e Vanessa, por ajudarem, mesmo sem saber, a manter a chama da esperança acesa em meu coração.

Por fim, agradeço Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado que me permitiu vivenciá-lo em sua integralidade. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) pelo financiamento do projeto de pesquisa em que contribuí e pelas premiações. Essas são instituições fundamentais para que o Brasil realize o seu potencial de produzir mentes capazes e brilhantes, e uma ciência forte.

RESUMO

O consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) está associado à deterioração metabólica e a doenças crônicas não transmissíveis. O guia alimentar para a população brasileira recomenda evitar o consumo desses alimentos para prevenir doenças, mas evidências de ensaios clínicos aleatórios nesse sentido são escassas. Este projeto tem por objetivo investigar o impacto da restrição de AUP na resistência à insulina por HOMA-IR e colesterol não-HDL de indivíduos com obesidade submetidos à restrição energética (RE). Trata-se de um ensaio clínico aleatório com 12 meses de duração e dois braços de investigação. Ambos os grupos foram submetidos à RE para perda de 10% do peso inicial, baseada em calorimetria indireta e acelerometria. Porém, um foi submetido à RE com restrição de AUP (RE-AUP) e o outro à RE genérica (RE-G), ambos com acompanhamento nutricional periódico por 12 meses. Amostras de sangue foram obtidas por um profissional capacitado antes da intervenção, aos 6 e 12 meses, com os participantes em jejum de 12h. Um laboratório credenciado foi contratado para realizar as análises. Os dados foram analisados por modelos lineares mistos generalizados com os fatores fixos sendo o grupo (RE-AUP ou RE-G) e o momento de mensuração (0, 6 e 12 meses). As variáveis dependentes foram HOMA-IR e colesterol não-HDL (mg/dl). Ao todo, 149 indivíduos iniciaram as intervenções, porém apenas 91 finalizaram o estudo. O consumo de AUP diminuiu ao longo do tempo no RE-AUP, em comparação com o RE-G de acordo com o Escore NOVA. HOMA-IR e colesterol não-HDL diminuíram significativamente ao longo do tempo, porém sem diferenças entre os grupos tanto para HOMA-IR como colesterol não-HDL. Esses resultados negam a hipótese de que a restrição de AUP junto da RE é superior à RE-G na melhora da resistência à insulina e o colesterol não-HDL de indivíduos com obesidade. Espera-se que essa investigação contribua para o avanço científico acerca do impacto dos AUP na saúde metabólica, contribuindo para diretrizes na prática clínica e decisões de saúde pública em relação a este grupo de alimentos.

Palavras-chave: Alimentos ultraprocessados; Resistência à insulina; Colesterol; Obesidade; Fatores de risco; Restrição calórica.

ABSTRACT

Ultra-processed food (UPF) consumption is associated with metabolic deterioration and chronic non-communicable diseases. The Dietary Guidelines for the Brazilian Population recommend avoiding the consumption of these foods in order to prevent diseases, but evidence from randomized clinical trials in this regard is scarce. This project aims to investigate the impact of UPF restriction on insulin resistance by HOMA-IR and non-HDL cholesterol in obese individuals undergoing energy restriction (ER). This study is a 12-month randomized clinical trial with two research arms. Both groups underwent ER to lose 10% of their initial weight, based on indirect calorimetry and accelerometry. However, one underwent CR with UPF restriction (CR-UPF) and the other generic CR (CR-G), both with periodic nutritional follow-ups for 12 months. Blood samples were obtained by a trained professional before the intervention, at 6 and 12 months, with the participants fasting for 12 hours. An accredited laboratory was hired to carry out the analyses. The data was analyzed using generalized linear mixed models with the fixed factors being the group (RE-UPF or RE-G) and the time of measurement (0, 6, and 12 months). The dependent variables were HOMA-IR and non-HDL cholesterol (md/dl). A total of 149 individuals started the interventions, but only 91 finished the study. UPF consumption decreased over time in RE-UPF compared to RE-G according to the NOVA score. HOMA-IR and non-HDL cholesterol decreased significantly over time, but there were no differences between the groups for either HOMA-IR or non-HDL cholesterol. These results deny the hypothesis that UPF restriction, together with RE, is superior to RE-G in improving insulin resistance and non-HDL cholesterol in obese individuals. This research will likely contribute to scientific advances on the impact of UPF on metabolic health, contributing to guidelines in clinical practice and public health decisions in relation to this group of foods.

Key words: Ultra-processed foods; Insulin resistance; Cholesterol; Obesity; Risk factors; Energy restriction.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES E FATORES DE RISCO METABÓLICOS	8
2.2 CONTROLE GLICÊMICO.....	8
2.2.1 Metabolismo, regulação e descontrole glicêmico.....	8
2.2.2 Variáveis relacionadas ao controle glicêmico	10
2.2.3 Métodos de mensuração do controle glicêmico	12
2.3 COLESTEROL.....	13
2.3.1 Metabolismo, regulação e transporte do colesterol	13
2.3.2 Variáveis relacionadas ao colesterol circulante.....	14
2.3.3 Mensuração do colesterol circulante e risco cardiovascular	15
2.4 ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS	16
2.4.1 História, Definição e características	16
2.4.2 Evidências atuais acerca da relação entre AUP e saúde cardiometabólica	19
2.4.3 AUP e saúde cardiometabólica: Mecanismos possíveis.....	22
3. MÉTODOS.....	24
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	24
3.2 LOCAL, AMOSTRA E AMOSTRAGEM	24
3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL, ALEATORIZAÇÃO E ALOCAÇÃO	25
3.4 INTERVENÇÕES	25
3.4.1 Restrição energética genérica	26
3.4.2 Restrição energética e de alimentos ultraprocessados	26
3.5 COLETA DE DADOS	27
3.5.1 Variáveis dependentes	27
3.5.2 Dados complementares.....	27
3.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	29
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO.....	40
7. REFERÊNCIAS	41
8. APÊNDICES.....	52
APÊNDICE I.	52
a) Lâminas de educação alimentar e nutricional utilizadas com o grupo RE-AUP	52
b) Lâmina compartilhada entre os grupos	55
c) Lâmina de educação alimentar e nutricional utilizada com o grupo RE-G.....	56
APÊNDICE II.....	60
9. ANEXOS	61
I. CHECKLIST CONSORT PARA ENSAIOS CLÍNICOS PARALELOS	61

INTRODUÇÃO

Os alimentos ultraprocessados (AUP) são definidos como formulações resultantes de intensos processos industriais e, em geral, acrescidas de aditivos alimentares e convenientes para o consumo (MONTEIRO *et al.*, 2019). Estes alimentos tendem a ser densamente energéticos, ricos em carboidratos refinados, gorduras e sódio, enquanto escassos em proteínas, fibras e micronutrientes. Além disso, a atratividade comercial dos AUP é frequentemente respaldada por estratégias de marketing agressivas, o que pode estimular um padrão de consumo excessivo (Monteiro; Astrup, 2022; Moubarac *et al.*, 2013).

A literatura científica contemporânea sustenta uma associação consistente entre o consumo de AUP, a obesidade e desfechos adversos de natureza cardiometabólica, porém os estudos em sua maioria são observacionais. Por exemplo, um estudo longitudinal com 6 anos de seguimento conduzido por Srouf *et al.* (2020) evidenciou que um aumento de 10% no consumo de AUP na dieta estava associado a um aumento de 13% no risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No mesmo sentido, no estudo longitudinal de 8 anos conduzido por Canhada *et al.* (2023), foi observado um aumento de 19% na incidência da síndrome metabólica (SM) entre os indivíduos que consumiam mais AUP em comparação com aqueles que consumiam menos. Os possíveis mecanismos que explicam essas associações residem não somente no conteúdo nutricional isolado destes alimentos, mas também nas modificações substanciais na matriz alimentar, na presença de aditivos alimentares e nos contaminantes provenientes dos processos industriais, os quais podem interferir na cinética de absorção, na saciedade, na resposta glicêmica e, potencialmente, na composição e função da microbiota intestinal (Juul *et al.*, 2021).

Os parâmetros bioquímicos séricos desempenham um papel relevante na avaliação da saúde, pois refletem desequilíbrios metabólicos ao mesmo tempo que servem como medidas de risco (ADA, 2022; Grundy *et al.*, 2018). Dentre os parâmetros mais clássicos na literatura estão a avaliação do controle glicêmico, através do Homeostatic Model Assessment 2 (HOMA2) (Khalili *et al.*, 2023; ADA, 2022) e a avaliação da fração pró-aterogênica dos transportadores do colesterol sanguíneo, representada pela ApoB, colesterol não-HDL ou pelo colesterol LDL nessa ordem hierárquica quando se trata de risco cardiovascular (Sniderman *et al.*, 2019; Sniderman *et al.*, 2011).

Embora os pontos de corte estabelecidos para os parâmetros sirvam para estratificação do risco à saúde do indivíduo, a interpretação dos valores de maneira contínua constitui uma análise mais acurada. Por exemplo, é possível observar aumento progressivo do risco de desenvolver DM2 dentro da faixa de 90-99 mg/dl, considerada normal (Munekawa *et al.*, 2021). O mesmo acontece com os níveis de LDL, onde uma redução para níveis muito baixos (<50 mg/dl) a partir da terapia com estatinas é superior à redução moderada (75-100 mg/dl) em termos de risco para eventos cardiovasculares (Boekholdt *et al.*, 2014). Essas evidências demonstram valor terapêutico no controle da glicemia, mesmo abaixo de 100 mg/d/L e a validade do conceito já muito discutido para o LDL de “quanto menor melhor”, hoje incluso nas recomendações terapêuticas da *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (Cannon, 2020).

Poucos foram os ensaios clínicos aleatórios realizados para investigar os efeitos de uma dieta ultraprocessada na saúde humana. Hall *et al.* (2019) e Hamano *et al.* (2024) ofertaram dietas ultraprocessada e não processada a indivíduos adultos durante 2 semanas e 1 semana, respectivamente, de maneira cruzada. Os resultados indicaram um aumento na ingestão energética e no ganho de peso para a dieta rica AUP, além de uma piora no perfil metabólico dos indivíduos, quando comparada à dieta não-AUP. A curta duração desses estudos, além de serem realizados em ambiente controlado reduzem sua validade externa para humanos em vida livre.

É interessante notar que o guia alimentar para a população brasileira, publicado em 2014 (Brasil, 2014), recomenda evitar o consumo de AUP para a manutenção da saúde e prevenção de doenças. No entanto, à época, não haviam evidências baseadas em ensaios clínicos aleatórios que respaldassem essa recomendação. Além disso, os ensaios clínicos publicados posteriormente não testaram essa recomendação. Na realidade, propuseram uma dieta exclusivamente de AUP em comparação com uma dieta sem esses alimentos. Logo, não se sabe se a restrição de alimentos ultraprocessados em vida livre e por um longo período de tempo tem impacto sobre a resistência à insulina e colesterol não-HDL de indivíduos com obesidade quando comparada à restrição energética genérica.

Por conseguinte, o objetivo deste projeto é investigar o impacto da restrição de alimentos ultraprocessados em comparação com a restrição de alimentos genéricos sobre o HOMA-IR e colesterol não-HDL de indivíduos com obesidade submetidos à restrição energética. Dada a literatura exposta acima, espera-se que a restrição de AUP tenha efeitos superiores à restrição

energética genérica na resistência à insulina, expresso na diminuição do HOMA-IR, assim como na melhora no perfil lipídico sanguíneo, expresso na diminuição da fração não-HDL do colesterol de indivíduos com obesidade.

1. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES E FATORES DE RISCO METABÓLICOS

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) ainda constituem a principal causa de morbimortalidade no mundo. As estimativas do *global burden of disease* de 2017 (GBD 2017) mostram que dentre os 41,1 milhões de mortes relacionadas à DCNT, 17,8 milhões (cerca de 43%) são atribuíveis a doenças cardiovasculares (DCV) e 1,37 milhões (cerca de 3.3%) à diabetes mellitus. É interessante notar que os dados comparativos entre os anos de 2007 e 2017 apresentam um aumento absoluto de 22,7% no número de mortes por DCNT, mas uma redução de 7,9% quando utilizadas estimativas de taxas padronizadas por 100 mil habitantes (Roth *et al.*, 2018).

Tomados de conjunto, os dados demonstram uma pequena diminuição relativa do impacto das DCNT na mortalidade global e, ao mesmo tempo, expressam que os esforços na área da saúde pública global para redução desse impacto têm sido insuficientes para uma redução absoluta. Estes esforços, por força da lógica, devem se concentrar no controle dos fatores de risco (FR) modificáveis, particularmente nos FR metabólicos. Destes, a glicemia de jejum elevada (6,53 milhões), o alto índice de massa corporal (IMC) (4,72 milhões) e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevado (4,32 milhões) são os principais FR metabólicos para mortalidade a nível global (Stanaway *et al.*, 2018). Estes estão associados ao aumento da resistência à insulina (RI) que, apesar de não ser destacada nos dados do GBD 2017, possui papel central no desenvolvimento de DCV, diabetes mellitus (DM) e outras DCNT (Zhao *et al.*, 2023).

2.2 CONTROLE GLICÊMICO

2.2.1 Metabolismo, regulação e descontrole glicêmico

A glicose é um componente central no metabolismo dos seres humanos, com funções que vão desde substrato energético, até precursor de outros compostos fundamentais como nucleotídeos do DNA, glicoproteínas e glicolipídios. Alguns tecidos possuem dependência energética exclusiva de glicose em situação fisiológica normal, como o sistema nervoso, eritrócitos, testículos e medula renal. Por isso, quando seus níveis séricos diminuem, o organismo atua para mantê-los dentro de uma faixa estreita de controle. Em geral, os níveis fisiológicos de glicose no sangue variam entre 70 e 105 mg/dl no estado de jejum e não

ultrapassam 140 mg/dl no estado pós-prandial. Para manutenção da glicose dentro dessa faixa, além de sua autorregulação, os sistemas endócrino e nervoso atuam em conjunto e de maneira diferente, a depender da situação fisiológica que o indivíduo esteja submetido (Herman *et al.*, 2006; Rosen; Spiegelman, 2006; Tirone *et al.*, 2001).

Do ponto de vista hormonal, a insulina, secretada pelas células Beta do pâncreas, tem papel fundamental na redução dos níveis de glicose no estado pós-prandial através da inibição da gliconeogênese hepática e mobilização de seus transportadores para a membrana celular dos tecidos periféricos, o que leva ao influxo de glicose para dentro das células. Esse papel no influxo celular se restringe aos tecidos dependentes desse hormônio, como tecido adiposo e músculo, que absorvem em conjunto cerca de 1/3 da carga oral de glicose e o restante é captado pelo fígado e pelos tecidos não dependentes de insulina, ambos responsáveis por aproximadamente 2/3 da captação juntos (Moore, *et al.*, 2003). Já no estado de jejum, o glucagon é o hormônio mais atuante nesse controle, através da estimulação da quebra do glicogênio ou da gliconeogênese hepática, em resposta à diminuição dos níveis séricos de glicose. Outros hormônios participam desse controle, como o cortisol, as catecolaminas, o hormônio do crescimento (GH), os hormônios tireoidianos e as adipocinas secretadas pelo tecido adiposo (Aires, 2018; Rosen; Spiegelman, 2006; Tirone *et al.*, 2001).

Da mesma forma, o sistema nervoso autônomo atua para manter os níveis de glicose dentro da faixa fisiológica. Isso se dá através da detecção dos níveis de glicose pelo hipotálamo e consequente sinalização para os tecidos e órgãos centrais na regulação do metabolismo como pâncreas e fígado. De maneira resumida, o tônus simpático é aumentado em resposta à hipoglicemia ou ao exercício físico, levando ao aumento da secreção de glucagon e das glicogenólise e gliconeogênese hepáticas. Em oposição, o tônus parassimpático é aumentado em resposta à ingestão alimentar e hiperglicemia, promovendo secreção de insulina e proliferação de células β do pâncreas (Hyun; Sohn, 2022; Aires, 2018).

O caminho fisiopatológico percorrido até o descontrole glicêmico envolve uma variedade de fatores. Não à toa, grandes esforços têm sido feitos no sentido de elucidá-los e além disso, determinar qual seria o elemento primário do desenvolvimento do descontrole glicêmico, se a hiperinsulinemia ou a disfunção das células beta do pâncreas (Johnson, 2021; Esser *et al.*, 2020). Apesar desse debate, ambas as correntes reconhecem a interação desses fatores na disglucemia; já que a hiperinsulinemia induzida pelo aumento resistência à insulina (RI) pode levar à falência das células beta por sobrecarga, e esta falência contribui para que, na

presença de RI, não haja aumento compensatório da secreção deste hormônio, culminando em descontrole glicêmico (Johnson *et al.*, 2021; Esser *et al.*, 2020). Logo, parece que a avaliação da SI e da função das células Beta são elementos fundamentais e consensuais na avaliação do descontrole metabólico e risco de desfechos mais rígidos (Wang *et al.*, 2017; Gast *et al.*, 2012; Saely *et al.*, 2005).

2.2.2 Variáveis relacionadas ao controle glicêmico

Apesar da idade estar relacionada ao declínio da função fisiológica do controle da glicose, a miríade de alterações relacionados à idade, como uma maior predisposição de ganho de peso e de gordura, torna confusa a explicação causal entre idade e esta disfunção (Chia *et al.*, 2018). A produção hepática e a captação periférica de glicose, parecem não estar atreladas à idade de maneira independente à composição corporal. Porém, o envelhecimento parece prejudicar a secreção pulsátil de insulina, seja os pulsos rápidos seja os pulsos ultradianos, mas não se sabe se há consequências clínicas relevantes associadas a essa alteração. Acerca das incretinas, o envelhecimento em indivíduos obesos está associado ao aumento das respostas do peptídeo insulínico dependente de glicose, do inglês *Glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) à glicose oral. Além disso, o efeito insulínico do GIP diminui com o envelhecimento, porém, a diferença atrelada à idade desaparece quando a glicose plasmática aumenta para níveis mais elevados (330 mg/dl, com *clamp* hiperglicêmico). Por fim, essas alterações no controle glicêmico estão relacionadas com desfechos negativos em saúde, e podem ser atenuadas por intervenções no estilo de vida e farmacológicas (Chia *et al.*, 2018).

Ainda sobre variáveis não-modificáveis, diferentes etnias apresentam diferentes respostas fisiológicas da insulina. Hierarquicamente, os asiáticos parecem ter maior sensibilidade à insulina (SI) e menor resposta insulínica aguda à glicose intravenosa (AIR_g), os caucasianos o grupo intermediário e os africanos menor SI e maior AIR_g (Kodama *et al.*, 2013). Ambos os grupos das extremidades, asiáticos e africanos, parecem estar mais suscetíveis ao descontrole glicêmico e ao DM quando comparados aos caucasianos, pois uma pequena mudança na SI está associada a uma grande mudança não linear na AIR_g e vice-versa (Kodama *et al.*, 2013).

Acerca das variáveis modificáveis, a obesidade e, em particular, a composição corporal tem demonstrado consistentemente alterar a resposta dos tecidos periféricos à insulina. Uma maior massa muscular está positivamente associada à SI (Haines *et al.*, 2020). Inversamente, o

tecido adiposo (TA) está relacionado à maior RI medida por HOMA-IR. Particularmente, maiores correlações são vistas entre RI e TA visceral medida por imagem, quando comparadas à gordura total, IMC e circunferência da cintura (CC), respectivamente. Adicionalmente, as correlações com gordura de membros inferiores parecem não existir (Zhang *et al.*, 2015). Apesar do conceito recente de “obesidade metabolicamente saudável” ter ganho força na literatura científica, a perda de peso e particularmente de gordura visceral, parece necessária para minimizar os riscos metabólicos futuros (Valenzuela, 2023). Quando utilizados métodos padrão ouro na avaliação do controle glicêmico, como o clamp hiperinsulinêmico e euglicêmico, para avaliar a relação entre SI e os diferentes depósitos de gordura, a gordura visceral e os lipídios intra-hepáticos se mostram preditores negativos da SI, corroborando com os achados descritos acima (Lalia, 2016).

Diferentes domínios de atividade física (AF) têm demonstrado consistentemente estar associados ao controle glicêmico. Por exemplo, um maior tempo sedentário está associado ao maior risco de síndrome metabólica (SM), condição caracterizada por um descontrole metabólico sistêmico e de etiologia não clara, que inclui glicemia de jejum elevada ou RI (Wu *et al.*, 2022). Inversamente, a prática de exercício físico (EF) sem aumento compensatório na ingestão alimentar em mulheres na pré-menopausa, parece induzir maior perda de peso e sensibilidade à insulina avaliada por clamp hiperinsulinêmico e euglicêmico, quando comparado a mulheres sem prática de EF (Ross *et al.*, 2004).

Quando avaliados os subtipos de EF, o treinamento intervalado de alta intensidade, popularmente conhecido como HIIT, demonstra reduções mais expressivas no HOMA-IR quando comparado ao treinamento contínuo e a um grupo controle sem exercícios. Já para hemoglobina glicada (HbA1c), houve diferença apenas na comparação entre o HIIT e o grupo controle; e em relação à glicemia de jejum não foi possível verificar nenhuma associação (Jelleyman *et al.*, 2015). O treinamento resistido está associado à redução da insulina de jejum e HOMA-IR em indivíduos com excesso de peso, com maiores efeitos vistos em homens e indivíduos ≤ 40 anos (Boyer *et al.*, 2023). No mesmo sentido, o treinamento aeróbico parece melhorar a sensibilidade à insulina em indivíduos mais jovens, mas não em adultos mais velhos e idosos (Short *et al.*, 2003).

A RE e a consequente perda de peso demonstraram reduzir a RI medida por HOMA-IR e aumentar a sensibilidade à insulina medida pelo índice SI em indivíduos adultos com excesso de peso. Uma perda de peso média de 7.7 (5.6 kg), levou à diminuição do HOMA-IR em 42.0

(101.3 %) até o sexto mês e 62.5 (183.3 %) até o décimo segundo mês de intervenção e um aumento no índice SI de 41.8 (115.5 %) até o sexto e 33.0 (97.7 %) até o décimo segundo mês (Ho *et al.*, 2015). E quando comparados a RE e o exercício físico, ambos demonstraram um aumento na SI e uma diminuição na AIRg, mas não apresentaram diferença significativa entre SI (Weiss; Holloszy, 2007).

2.2.3 Métodos de mensuração do controle glicêmico

Há inúmeras formas de se quantificar a relação entre glicose e insulina, e função das células Beta. Atualmente, o padrão ouro para esta avaliação é o *clamp* euglicêmico de hiperinsulinemia, que consiste em infusões simultâneas de soluções de insulina de taxa constante e de glicose de taxa variável para atingir euglicemia em estado quase estacionário de aproximadamente 100 mg/dL, com amostragens de sangue retiradas a cada 5 minutos. Sob estas condições de estado estacionário de euglicemia, a taxa de infusão de glicose é igual à captação de glicose por todos os tecidos do corpo e é, portanto, uma medida da sensibilidade do tecido à insulina exógena (DeFronzo *et al.*, 1979). Essa técnica possui vantagens como reduzir a variabilidade individual e captar aspectos pormenorizados da do controle glicêmico como a estimativa da secreção máxima de insulina e das taxas máximas de utilização de glicose. Porém, possui limitações como o elevado custo, ser um procedimento invasivo e tolerância ao procedimento (Sharma *et al.*, 2021). Outras formas de avaliação incluem o *clamp* hiperglicêmico, o teste de supressão de insulina, teste de tolerância à insulina, teste de tolerância oral à glicose. Cada um destes possui vantagens e desvantagens e, portanto, a escolha do teste mais adequado depende do desenho e da população do estudo, dos recursos clínicos e de pesquisa disponíveis e das hipóteses subjacentes ou do resultado clínico esperado (Sharma *et al.*, 2021).

Uma forma mais simples de medir resistência à insulina e a função de células β é o *homeostasis model assessment* (HOMA) proposto por Matthews *et al.* (1985), pois sua forma de avaliação mais básica necessita de apenas uma mensuração de insulina e glicose de jejum. Foram desenvolvidas fórmulas simplificadas para avaliar HOMA-%S e HOMA-% β , conhecidas por HOMA1, porém o modelo de computador (HOMA2) disponível em www.OCDem.ox.ac.uk possui mais acurácia por considerar em sua modelagem as variações na resistência hepática e periférica à glicose (Wallace *et al.*, 2004). Esta avaliação contém limitações relacionadas às flutuações dos pulsos insulínicos no jejum quando utilizadas apenas uma amostra para o cálculo e variabilidade interindividual na secreção basal de insulina; além

disso, possui uma baixa precisão quando comparado aos métodos padrão ouro, com um coeficiente de variação de 31% e 32% para SI e função de células β , respectivamente (Antuna-Puente *et al.*, 2011; Matthews *et al.*, 1985).

Apesar da baixa precisão, o HOMA continua demonstrando associações com outras medidas de descontrole glicêmico como glicose de jejum prejudicada, tolerância à glicose prejudicada, combinação entre glicemia de jejum prejudicada e tolerância à glicose diminuída e Diabetes Mellitus em estudos mais recentes e constituem uma alternativa valiosa na avaliação da SI, RI e da função das células β (Khalili *et al.*, 2023).

2.3 COLESTEROL

2.3.1 Metabolismo, regulação e transporte do colesterol

A homeostase do colesterol é resultante do equilíbrio entre síntese, ingestão, absorção e excreção. De início, é importante ressaltar que, apesar dos alimentos fornecerem uma parte do colesterol diário (300-400 mg), a maior parte da coleta de colesterol intestinal é representada por fontes endógenas (800-1000 mg) (Jones *et al.*, 1996). Sua síntese tem como substrato central a acetil coenzima A (acetil CoA), e envolve cerca de 30 reações enzimáticas. Ela ocorre em todos os tecidos, mas principalmente no fígado (hepatócitos) e no intestino (enterócitos), apesar de todas as células serem capazes de sintetizá-lo (Cerqueira *et al.*, 2016; Pietrocola *et al.*, 2015). Já a depuração dessa molécula ocorre principalmente nos hepatócitos, quando esta é excretada na bile, diretamente ou após a conversão em ácidos biliares (Haas *et al.*, 2013).

A estreita regulação da biossíntese/excreção do colesterol a nível celular transcricional é mediada principalmente pelo complexo formado entre as proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol, do inglês *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) e a proteína ativadora de clivagem do SREBP, do inglês *SREBP cleavage activating protein* (SCAP). Esse complexo responde à concentração de colesterol celular e a estímulos hormonais, agindo de duas maneiras: 1. Na depleção celular de colesterol, o complexo SREBP-SCAP é clivado no complexo de golgi e o terminal N do SREBP chega ao núcleo aumentando a transcrição de enzimas envolvidas na síntese do colesterol; 2. Na alta disponibilidade de colesterol celular, o complexo é mantido intacto através de estímulos intracelulares, o que, além de inibir a transcrição de enzimas envolvidas na síntese do colesterol, favorece sua via de excreção no fígado (Duan *et al.*, 2022; Brown; Goldstein, 2009).

O gerenciamento do tráfego de colesterol é feito por meio das lipoproteínas plasmáticas. A oferta do colesterol endógeno e exógeno para as células ocorre por via de apolipoproteína B (ApoB); particularmente a ApoB-100 sintetizada e secretada pelos hepatócitos e a apoB-48 pelos enterócitos (Kumar *et al.*, 2023). Já a via de efluxo de colesterol para o fígado ocorre por meio da captação do colesterol celular e circulante através da apolipoproteína A-I (ApoA-I), principal constituinte do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Von Eckardstein *et al.*, 2023). Ambas as classes de lipoproteínas possuem papel fundamental na progressão/proteção da aterosclerose e por isso possuem utilidade clínica superior à tradicional concentração de lipoproteínas (LDL, HDL, colesterol total), em especial quando analisadas em conjunto (Renee Ruhaak *et al.*, 2019; Liem *et al.*, 2008).

2.3.2 Variáveis relacionadas ao colesterol circulante

A insulina parece explicar parcialmente as variações de ApoB circulante. Este hormônio tem demonstrado diminuir a secreção de apoB através da inibição da tradução desta proteína e indiretamente através da diminuição de ácidos graxos livres circulantes. Além disso, aumenta a degradação de apoB nos hepatócitos promovendo a expressão do receptor de LDL (LDLR). Em contraposição, o quadro de resistência à insulina promove aumento da secreção de ApoB e diminuição em sua degradação, o que explica o quadro de dislipidemia nesta população (Haas *et al.*, 2013). Além disso, o quadro de hiperglicemia crônica favorece a glicação não enzimática, o que aumenta a geração de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Esses AGEs têm demonstrado diminuir os níveis de HDL circulantes e aumentar as partículas mais pró-aterogênicas do LDL (oxidadas, pequenas e com pouco colesterol) (Vekic *et al.*, 2023). Já a síntese endógena de colesterol parece contribuir de maneira significativa para a síntese de ApoB-100 das partículas de VLDL-2, mas não para a síntese de apoB-100 total e de apoB-100 ligada às frações VLDL-1, IDL e LDL, indicando que a síntese endógena de colesterol contribui pouco para a os níveis totais de apoB-100 circulante (Prinsen *et al.*, 2003).

Sendo a ApoA-I o constituinte majoritário do HDL, o saldo líquido entre a taxa de produção e depuração de ApoA-I é o que determina em geral os níveis de HDL plasmáticos. No debate acerca de qual dos dois processos tem mais peso nos níveis circulantes de HDL, a depuração parece ter maior força nas evidências disponíveis. Estudos em humanos com ampla variabilidade de peso demonstram influência majoritária da depuração (Brinton *et al.*, 1994). No mesmo sentido, intervenções nutricionais que elevam a quantidade de gordura da dieta em detrimento dos carboidratos parecem exercer efeito principal nos níveis circulantes e HDL

através da diminuição da depuração e não no aumento da produção de ApoA-I (Velez-Carrasco *et al.*, 1999).

Adicionalmente, intervenções baseadas na alimentação com restrição de tempo (conhecida popularmente como jejum intermitente) têm demonstrado reduzir os níveis de colesterol total e de LDL circulantes (Liu *et al.*, 2022). Já dietas com baixo teor de carboidratos são superiores a dietas com baixo teor de gordura em relação ao aumento dos níveis de HDL. Ao mesmo tempo, dietas reduzidas em gordura parecem reduzir o colesterol total e o LDL de maneira mais efetiva que a dieta com baixo carboidrato (Nordmann *et al.*, 2006).

Já a idade parece alterar negativamente o metabolismo e o transporte do colesterol. A síntese de novo a partir do acetil-CoA e a síntese das lipoproteínas de transporte no fígado diminuem com o envelhecimento, após ajuste para fatores de confusão hormonais e ambientais. Concomitantemente, a absorção do colesterol dietético é reduzida nessa população. Além disso, a distribuição celular e o manejo dos resíduos das lipoproteínas carreadoras de colesterol são afetados. Esse quadro, associado à inflamação de baixo grau e distúrbios metabólicos, parece contribuir para o desenvolvimento de patologias relacionadas à idade (Saher, 2023).

2.3.3 Mensuração do colesterol circulante e risco cardiovascular

Acerca das mensurações do colesterol circulante, o LDL tem ganhado destaque nas investigações epidemiológicas pois parece exercer efeito cumulativo negativo na saúde cardiovascular ao longo dos anos, trazendo o debate para “anos de colesterol” como um marcador da carga aterosclerótica e para a redução de seus níveis de maneira precoce na vida adulta (Ference *et al.*, 2017). Uma avaliação mais acurada desse efeito cumulativo pode ser feita utilizando não apenas o LDL como marcador, mas a Apolipoproteína B ou, de maneira mais simples, todas as frações lipoprotéicas que possuem ApoB em sua estrutura através da medida do colesterol não-HDL, já que esta proteína inicia e conduz o processo aterosclerótico até o fim (Carr *et al.*, 2019; Sniderman *et al.*, 2019; Sniderman *et al.*, 2011).

2.4 ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS

2.4.1 História, Definição e características

Até o final da década dos anos 2000, o foco das pesquisas, do ensino e das recomendações na área da nutrição e saúde estava em transição entre a na composição nutricional das dietas para os padrões alimentares baseados nos grupos alimentares. A

introdução do debate do papel do processamento de alimentos e em particular a classificação NOVA, proposta por Monteiro (2009), ampliou a investigação nesta área, e trouxe percepções mais abrangentes acerca da relação nutrição e saúde (Juul *et al.*, 2022).

Os seres humanos fazem uso do processamento de alimentos desde a era neolítica com a finalidade de evitar deterioração, aumentar a palatabilidade e garantir a segurança microbiológica dos alimentos. Grande parte desse processamento, anteriormente realizado domesticamente, foi absorvido pela indústria para ser realizado em larga escala. Essa absorção permitiu um crescimento na produção global de alimentos de tal forma que ultrapassou o crescimento populacional, resultando num aumento na energia alimentar disponível por pessoa (Weaver *et al.*, 2014). Esse processo, além de não ter sido suficiente para solucionar o problema da falta de acesso aos alimentos, tem sido reconhecido pelas entidades de saúde como causa importante do aumento da prevalência de obesidade e doenças crônicas, através do o aumento do consumo de produtos de conveniência, incluindo alimentos pré-preparados (Monteiro, 2009).

Proposta de maneira embrionária por Monteiro (2009), a classificação NOVA atualmente divide os alimentos em 4 grupos de acordo com a natureza, a extensão e a finalidade do processamento (Monteiro *et al.*, 2018). O grupo 1 representa os alimentos menos processados em um *continuum* do processamento, e é constituído de alimentos *in natura* e minimamente processados. Que são partes comestíveis de plantas (sementes, frutos, folhas, caules, raízes) ou de animais (músculos, vísceras, ovos, leite), e também fungos, algas e água, após separação da natureza. Essas partes são:

“Alteradas por processos que incluem a remoção de partes não comestíveis ou indesejadas, e secagem, trituração, moagem, fracionamento, filtragem, torrefação, fervura, fermentação não alcoólica, pasteurização, refrigeração, resfriamento, congelamento, colocação em recipientes e Embalagem a vácuo.” (Monteiro *et al.*, 2018, tradução nossa)

Têm a finalidade de “preservar alimentos naturais, torná-los adequados para armazenamento ou torná-los seguros, comestíveis ou mais agradáveis de consumir”. Habitualmente eles são “preparados e cozinhados em casa ou em cozinhas de restaurantes em combinação com ingredientes culinários processados como pratos ou refeições.” (Monteiro *et al.*, 2018)

O grupo 2 é composto de “ingredientes culinários processados”, definidos por substâncias derivadas de alimentos do Grupo 1 ou da natureza que passaram por processos que incluem prensagem, refino, moagem, moagem e secagem. A finalidade desse processamento é:

“fabricar produtos duráveis, adequados para uso em cozinhas domésticas e de restaurantes, para preparar, temperar e cozinhar alimentos do Grupo 1 e confeccionar com eles pratos e refeições artesanais variados e saborosos, como ensopados, sopas e caldos, saladas, pães, conservas, bebidas e sobremesas. Não se destinam a ser consumidos isoladamente e são normalmente utilizados em combinação com alimentos do Grupo 1 para preparar bebidas, pratos e refeições preparados na hora.” (Monteiro *et al.*, 2018, tradução nossa)

Já o grupo 3 é constituído de “alimentos processados”, que são definidos como:

“alimentos produzidos essencialmente pela adição de sal, óleo, açúcar ou outras substâncias dos alimentos do Grupo 2 ao Grupo 1. Esses processos incluem vários métodos de preservação ou cozimento e, no caso de pães e queijos, fermentação não alcoólica. A maioria dos alimentos processados tem dois ou três ingredientes e são reconhecíveis como versões modificadas dos alimentos do Grupo 1. São comestíveis sozinhos ou, mais comumente, em combinação com outros alimentos. Sua finalidade é aumentar a durabilidade dos alimentos do Grupo 1, ou modificar ou melhorar as suas qualidades sensoriais.” (Monteiro *et al.*, 2018, tradução nossa)

O último dos grupos, representa o extremo mais elevado em termos de processamento, por isso é chamado de grupo dos “alimentos ultraprocessados”. Aí estão incluídos:

“refrigerantes, salgadinhos embalados doces ou salgados, produtos cárneos reconstituídos e pratos congelados pré-preparados” [...], “formulações feitas principalmente ou inteiramente de substâncias derivadas de alimentos e aditivos, com pouco ou nenhuma participação do grupo 1”. [...] geralmente incluem aqueles também utilizados em alimentos processados, como açúcares, óleos, gorduras ou sal. [...] também incluem outras fontes de energia e nutrientes normalmente não utilizadas em preparações culinárias. Alguns deles são extraídos diretamente de alimentos, como caseína, lactose, soro de leite e glúten. Muitos são derivados do processamento posterior de constituintes alimentares, tais como óleos hidrogenados ou Interesterificados, proteínas hidrolisadas, isolado de proteína de soja, maltodextrina, açúcar invertido e xarope de milho rico em frutose.” [...] “Os aditivos em alimentos ultraprocessados incluem alguns também utilizados em alimentos processados, como conservantes, antioxidantes e estabilizantes. As classes de aditivos encontrados apenas em produtos ultraprocessados incluem aqueles utilizados para imitar ou realçar as qualidades sensoriais dos alimentos ou para disfarçar aspectos desagradáveis do produto final. Estes aditivos incluem corantes e outras cores, estabilizadores de cor; aromas, intensificadores de sabor, adoçantes sem açúcar; e auxiliares de processamento, tais como agentes de carbonatação, firmeza, volume e antivolúme, antiespumantes, antiaglomerantes e de revestimento, emulsificantes, sequestrantes e umectantes.” [...] “Uma infinidade de sequências de processos é usada para combinar os geralmente muitos ingredientes e criar o produto final (daí “ultraprocessado”). Os processos incluem vários sem equivalentes domésticos, como hidrogenação e hidrólise, extrusão e moldagem e pré-processamento para fritura.” [...] “O objetivo geral do ultraprocessamento é criar produtos alimentícios de marca, convenientes (duráveis, prontos para consumir), atraentes (hiper palatáveis) e altamente lucrativos (ingredientes de baixo custo), projetados para substituir todos os outros grupos de alimentos. Os produtos alimentícios ultraprocessados geralmente são embalados de forma atraente e comercializados de forma intensiva.” (Monteiro *et al.*, 2018, tradução nossa)

A classificação NOVA ganhou destaque no mundo, com respaldo na comunidade científica e nas instituições de saúde a nível mundial, com destaque para sua utilização na

conceitualização da segunda edição do guia alimentar para a população brasileira (BRASIL, 2014). Sua adoção permitiu observar um crescimento exponencial no consumo de produtos ultraprocessados em todo mundo, associada à redução da participação dos alimentos *in natura* ou minimamente processados e os pratos preparados na hora envolvendo os grupos 1 e 2 (Monteiro *et al.*, 2018). Apesar disso, a classificação dos alimentos pelo seu nível de processamento tem sido alvo de críticas, particularmente acerca da heterogeneidade da sua conceitualização (Sadler *et al.*, 2021).

A NOVA possui uma interface com a classificação de alimentos de acordo com a composição nutricional e, apesar da sua heterogeneidade, os AUP geralmente apresentam uma composição nutricional desbalanceada. Essa heterogeneidade pode ser representada pela disparidade da avaliação dos AUP por 100g e pela sua participação na dieta da população do Reino Unido. O consumo ponderado de AUP pela ingestão relativa, por 100 gramas, foi associado a maiores quantidades de fibra e carboidratos. Enquanto uma maior participação de AUP na dieta foi associado à menor ingestão de frutas e vegetais, fibras e proteínas e, ao mesmo tempo, maior ingestão de sódio, gordura, gordura saturada, carboidratos e açúcar. Além disso, a densidade energética foi menor no grupo de alimentos *in natura* e minimamente processados e maior no grupo de alimentos processados (Adams; White, 2015).

A dieta da população brasileira também apresenta uma interface entre a ingestão de AUP e a composição nutricional. Um maior consumo de AUP contribuiu para um maior conteúdo dietético de açúcares livres, de gorduras totais, saturadas e trans e menor conteúdo de carboidratos, proteínas e fibras. Já para os micronutrientes, um maior consumo de AUP foi associado a um menor consumo de vitamina D, vitamina E, niacina, vitamina B6, vitamina B12, Ferro, Zinco, Fósforo, Magnésio, Cobre, Selênio e Potássio e maior ingestão de Cálcio, tiamina e riboflavina; sem associações para vitamina A, vitamina C e Manganês (Louzada *et al.*, 2018).

Outras investigações demonstraram que, em comparação com os alimentos *in natura*, os AUP apresentaram menor densidade nutricional, maior densidade energética e menor custo por calorias (GRUPTA *et al.*, 2019). Outra característica que se relaciona com os diferentes tipos de processamento é a disponibilidade dos nutrientes. Em geral essa modificação tem sido denominada como “alterações da matriz alimentar” (JULL *et al.*, 2022). Por exemplo, o processamento de grãos do tipo de moagem e cozimento pode aumentar o índice glicêmico destes (WOLEVER *et al.*, 2019). No mesmo sentido, parece que quanto mais o alimento é processado, maior a sua resposta glicêmica e menor seu potencial sacietógeno (FARDET,

2016). Porém, essa modificação na disponibilidade pode não ser de todo negativa, já que ela promove aumento na absorção de alguns compostos benéficos à saúde, como o licopeno (LEVINE; UBBINK, 2023).

2.4.2 Evidências atuais acerca da relação entre AUP e saúde cardiometabólica

A transformação no padrão alimentar captada pelo sistema NOVA tem sido consistentemente associada à diversas DCNT em revisões sistemáticas com metanálise de estudos observacionais (Lane *et al.*, 2021). Foram observadas associações significativas entre um maior consumo de AUP e a obesidade (OR=1,36 [1,22; 1,70]), sobrepeso (OR=1,50 [1,33, 1,51]) e CC elevada (OR=1.49 [1,34; 1,66]) em adultos. A metanálise também sugeriu que um maior consumo de AUP estava associado a maiores chances de síndrome metabólica quando comparado ao baixo consumo (OR: 1,81 [1,12; 2,93]). Além disso, mostrou um risco mais alto de desenvolver DM2 para cada aumento de 10% na proporção de AUP na dieta de adultos (OR: 1,15 [1,06; 1,25]). Estudos individuais apresentados na revisão sistemática foram inconclusivos acerca da relação entre maior consumo de AUP e alguns fatores de risco cardiovasculares como glicose e insulina em jejum elevados, mas apresentaram relação inversa com LDL (β : -1,09 [1,94, -0.24]) (Lane *et al.*, 2021).

Estudos longitudinais realizados após a publicação da revisão acima continuaram demonstrando associações entre o consumo de AUP e a saúde cardiometabólica. Um maior consumo de AUP, analisado de maneira contínua (risco relativo (RR): 1,07 [1,05, 1,08]) e de maneira estratificada (RR: 1,3 [1,20, 1,47]), demonstrou estar associado longitudinalmente a um maior risco de SM no estudo ELSA-Brasil. Porém, as investigações secundárias acerca dos componentes individuais da SM evidenciaram apenas relação positiva entre o consumo de AUP e a CC (cm) (Canhada *et al.*, 2023). Da mesma forma, o estudo de Srouf *et al.* (2020), demonstrou que um incremento de 10% na participação de AUP na dieta estava associado a um maior risco de DM2 (RR: 1,15 [1,06, 1,25]) (Srouf *et al.*, 2020).

Até o presente momento, apenas três estudos experimentais foram realizados investigando o impacto dos AUP na saúde humana. Em Hall *et al.* (2019), os autores realizaram um ensaio clínico aleatório, cruzado, com dois braços de investigação, comparando uma dieta de AUP (81,3% de AUP) com uma dieta sem AUP (88,1% de alimentos não processados) em 20 indivíduos adultos de ambos os sexos em um ambiente de laboratório (14 dias para cada dieta, sem período de washout entre elas). Ambas as dietas ofertadas foram pareadas para

distribuição de macronutrientes e energia e os indivíduos poderiam comer o quanto desejassem (*ad libitum*). Os resultados demonstraram maior ingestão energética *ad libitum*, ganho de peso e de massa gorda com a dieta AUP e comparação à dieta sem AUP. A maior ingestão energética do grupo AUP derivou de maior consumo de carboidratos e gorduras, mas não de proteínas. Apesar dos AUP serem definidos como mais palatáveis em relação aos outros grupos da NOVA, nesse experimento, o prazer (*pleasantness*) não diferiu entre as refeições. Porém, uma maior taxa de ingestão, seja em gramas/minuto, seja em kcal/minuto foi observada na dieta AUP, possivelmente devido a menor necessidade de processamento oral destes alimentos, derivado da destruição da matriz alimentar original e menor necessidade de mastigação, e da maior densidade energética. Além disso, do ponto de vista metabólico, a dieta sem AUP levou a aumentos no PYY e ácidos graxos livres, e reduções de adiponectina, peptídeo-C, colesterol total, HDL, T3 e PCR ultrasensível em comparação à dieta AUP, refletindo um estado de déficit energético e, ao mesmo tempo, um aumento na sinalização de saciedade. Soma-se a isso as mudanças observadas intragrupo, onde o GLP-1 ativo diminuiu no grupo AUP e grelina, GIP ativo, insulina, peptídeo-C, resistina, HOMA-IR diminuíram no grupo não-AUP em comparação com os valores basais, todos sem diferença entre os grupos (Hall *et al.*, 2019).

Hamano *et al.* (2024) reproduziram o experimento de Hall com diferenças no tamanho da amostra (n=9), duração do estudo (7 dias para cada dieta e washout de 2 semanas) e no percentual de AUP na dieta ultraprocessada fornecida (99,4%). Os resultados foram similares na comparação entre os grupos para ingestão energética *ad libitum*, de macronutrientes, massa e composição corporal e taxa de ingestão. A novidade metodológica trazida por Hamano *et al.* (2024) foi avaliar o número de mastigações/grama e por calorias, onde se observou menor número de mastigações por calorias no grupo AUP em comparação ao grupo não-AUP, mas o número de mastigações por grama, apesar de numericamente inferior, não foi diferente estatisticamente. Chama atenção que as variáveis metabólicas se comportaram de maneira relativamente distinta ao observado em Hall *et al.* (2019). Seguindo a tendência vista em Hall, valores finais de leptina, adiponectina, glucagon, colesterol total, HDL, triglicerídeos foram maiores no grupo AUP em comparação ao grupo não-AUP. Porém, de maneira surpreendente, a dieta não-AUP levou a aumentos de insulina e peptídeo-C, HOMA-IR e HOMA-B na comparação intragrupo, mas a dieta AUP não. Pode especular, dado que não foram mensurados valores basais dos hormônios do apetite, que a elevação das incretinas contribuiu para uma maior liberação da insulina nos períodos pós-prandiais. Além disso, como ambos os grupos

ganharam peso e a amostra foi menor do que em Hall *et al.* (2019), a capacidade dos testes estatísticos de detectar diferenças nas variáveis metabólicas foi baixa.

Os estudos acima receberam críticas acerca das características das dietas ofertadas e, conseqüentemente, de suas conclusões (Ludwig *et al.*, 2019; Pereira, *et al.*, 2024). Em ambos os experimentos, as dietas ofertadas não foram pareadas para densidade energética sem bebida, teor de sódio, gordura saturada e fibras, possivelmente essas características foram responsáveis pela maior ingestão energética observada, seja por uma ação direta da densidade energética em induzir um maior consumo energético “passivo”, seja de maneira indireta, através de um maior valor hedônico associado a maiores teores de sódio e gordura saturada (Ludwig *et al.*, 2019; Pereira, *et al.*, 2024). De conjunto, o que ambas as cartas ao editor apontam é que, não é possível concluir que o processamento foi o responsável pela maior ingestão energética, ganho de peso e deterioração metabólica observados nas dietas AUP, dado que essas características *per si*, independentemente do nível de processamento, podem causar os efeitos observados.

Nessa esteira, a investigação de Galdino-Silva *et al.* (2024) contribui para tornar o debate em torno do tema mais claro. Nesse experimento paralelo, duas refeições pareadas em energia, densidade energética, macronutrientes, fibras, aparência e textura foram fornecidas aos indivíduos, diferindo apenas com base em seu nível de processamento. Os resultados demonstraram maior taxa de ingestão, menos mastigação e mordidas e maior capacidade de comer após a refeição AUP, porém, sem diferença nos desfechos metabólicos como gasto energético e controle glicêmico. Logo, parece que os AUP têm uma capacidade de induzir ingestão alimentar mais rápida e maior capacidade de comer, independente de sua composição nutricional. Porém, quando esta última é controlada, não se observam impactos metabólicos adicionais.

2.4.3 AUP e saúde cardiometabólica: Mecanismos possíveis

Os mecanismos que possivelmente ligam o consumo de AUP e a saúde cardiometabólica são diversos e, em geral, interagem entre si. Grande parte dos estudos epidemiológicos que investigaram AUP e resultados de saúde fizeram ajustes estatísticos para composição nutricional e IMC e, após essa etapa, uma relação significativa foi mantida, apesar de por vezes ser atenuada, apontando para outros mecanismos além da baixa qualidade nutricional e ganho de peso ligando os AUP à saúde cardiometabólica (Srouf *et al.*, 2022).

O estudo de Hall *et al.*, (2019), a evidência científica de mais alto grau sobre AUP atualmente, aponta uma maior taxa de ingestão alimentar (quilocalorias/minuto e gramas/minuto) como um forte mediador entre o consumo de AUP e um maior consumo energético e consequente ganho de peso a curto prazo (Hall *et al.*, 2019). Essa descoberta é interessante pois sugere que os AUP afetam de maneira particular o controle neuroendócrino do apetite e da saciedade. Além disso, como já foi exposto nesta revisão, o ganho de peso está no cerne da piora da saúde metabólica e os resultados no controle glicêmico e na regulação do colesterol plasmático poderiam ser explicados ao menos parcialmente pelo aumento da massa corporal e da massa gorda em particular.

Um conceito que vem ganhando terreno na literatura científica é a “matriz alimentar”. Definida como a organização microestrutural dos nutrientes e suas interações dentro de um alimento, ela pode afetar a digestão e a biodisponibilidade de nutrientes, bem como a textura, sabor e aparência dos alimentos (Dupont *et al.*, 2018). Além de interferir na cinética de absorção, a alteração da matriz alimentar através do processamento térmico pode reduzir a diversidade da microbiota intestinal, porém estudos em humanos são escassos (Srouf *et al.*, 2022; Zhang; LI, 2018).

Uma maior exposição a aditivos alimentares, como conservantes, estabilizantes, corante e edulcorante associada ao consumo de AUP pode induzir efeitos negativos na saúde metabólica. Estudos em camundongos mostram que alguns emulsificantes (carboximetilcelulose, polissorbato 80) induzem síndrome metabólica, alterações na microbiota intestinal, inflamação e carcinogênese do cólon (Chassaing *et al.*, 2015). Corroborando com esses resultados, estudos em humanos demonstram que o consumo de carboximetilcelulose pode alterar a microbiota intestinal e o metaboloma fecal (Chassaing *et al.*, 2022). Além disso, contaminantes migrados das embalagens para as formulações como ftalatos e bisfenol podem contribuir para desregulação endócrina de diversas formas (GORE *et al.*, 2015). A extensão epidemiológica desse possível mecanismo pode ser evidenciada pelo estudo NHANES nos EUA, onde os maiores consumidores de AUP apresentaram maiores concentrações urinárias dessas substâncias (Buckley *et al.*, 2019).

2. MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigação constitui uma análise de desfecho secundário de um ensaio clínico de maior abrangência, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), sob o número de registro 5.391.824, registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), disponível em <https://ensaiosclinicos.gov.br/>, com o código RBR-3q9vgk9. Além disso, possui o Universal Trial Number da World Health Organization (WHO-UTN), identificado como U1111-1259-8105. O referido ensaio clínico foi integralmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e foi aprovado no âmbito do edital de Chamada CNPq/MCTI/FNDCT Nº 18/2021 - Faixa A - Grupos Emergentes, com o número de processo 409166/2021-9. O presente estudo seguiu o checklist do CONSORT para relato de ensaios clínicos (Anexo I).

Os participantes que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa foram convidados a participar do estudo e receberam informações detalhadas quanto aos objetivos, métodos, potenciais riscos e benefícios associados à sua participação. Após a confirmação do interesse e voluntariedade por parte dos participantes, estes formalizaram sua participação no estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2 LOCAL, AMOSTRA E AMOSTRAGEM

O local de realização foi o Laboratório de Nutrição e Metabolismo (LANUM) vinculado à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas que atende por livre demanda discentes, funcionários e a população em torno do campus.

A amostragem foi não-probabilística por conveniência. O recrutamento se deu através de anúncios pelo campus e por meio do Instagram da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas. Foram incluídos nesse estudo indivíduos adultos (19-60 anos), de ambos os sexos, com obesidade definida por 2 dos 3 seguintes critérios: I. índice de massa corporal entre 25 e 40 kg/m²; II. CC $\geq$ 88cm para mulheres e $\geq$ 102cm para homens; III. percentual de gordura corporal $\geq$ 35% para mulheres e $\geq$ 25% para homens, determinado por bioimpedância elétrica; que desejavam perder peso, mas que estavam com o peso estável há pelo menos 1 mês no momento da inclusão. Os critérios de não inclusão foram utilização de medicamentos de uso

crônico (antidiabéticos, anti-retrovirais, imunossupressores, anti-depressivos, estatinas), presença de alguma condição que impossibilitasse a realização da antropometria ou da mensuração dos componentes do gasto energético, mulheres na menopausa, grávidas ou lactantes ou que já foram submetidas a qualquer intervenção cirúrgica para perda de peso.

3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL, ALEATORIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Trata-se de um ensaio clínico aleatório, paralelo, com dois braços de investigação e 12 meses de duração. Devido à natureza da intervenção, não pôde ser do tipo duplo-cego. A razão de alocação dos participantes foi 1:1, para tal, foi gerada uma sequência de números aleatórios entre 0 e 1 no programa R, a partir do comando RUNIF, esta sequência foi exportada para o software Microsoft Excel (2007), e um ponto de corte de 0,5 foi adotado para alocação entre os grupos de intervenção: a) uma composta por uma dieta RE-AUP; b) outra composta por uma dieta com RE-G. Esta sequência foi mantida em sigilo por um pesquisador do Laboratório de Nutrição e Metabolismo (LANUM) que não possuía contato com os participantes do estudo, garantindo assim a confidencialidade da alocação.

3.4 INTERVENÇÕES

A determinação do conteúdo energético das dietas foi realizada de forma individualizada. Cada participante teve suas necessidades energéticas diárias estimadas com o auxílio de instrumentos específicos (ver detalhes na seção de dados complementares) e os indivíduos foram instruídos a manter seus níveis de atividade física habituais. Para estabelecer uma RE visando à perda de 10% do peso corporal inicial, foi utilizado o *Body Weight Planner* (<https://www.niddk.nih.gov/bwp>), uma calculadora que considera os seguintes dados: estimativa da gordura corporal, nível de atividade física e gasto energético em repouso. A faixa de incerteza adotada foi de 5% (Hall *et al.*, 2011). A RE foi aplicada ao longo de um período de 6 meses (180 dias). Caso não atingissem a meta, um novo cálculo era realizado com o peso e composição corporal aos 6 meses. Após alcançarem a meta de perda de peso, uma dieta para manutenção do peso alcançado foi instituída.

Ambos os tipos de dieta seguiram a distribuição de macronutrientes preconizado pela Dietary reference intakes (DRIs) do Institute of Medicine (IOM), contendo 45-65% de carboidratos, 25-35% de lipídios e 10-35% proveniente de proteínas (IOM, 2002). Os participantes foram acompanhados individualmente quinzenalmente no primeiro mês após o início da dieta e, posteriormente, mensalmente por 12 meses. As dietas foram construídas e

entregues aos participantes utilizando o software Web Diet 2.0 (*Web Diet Health Manager*, Rio de Janeiro, Brasil).

3.4.1 Restrição energética genérica

A abordagem no Grupo RE-G foi fundamentada na redução das porções dos alimentos consumidos habitualmente pelos participantes, independentemente da fonte alimentar de energia (ABESO, 2022; Hollands *et al.*, 2015). Durante o acompanhamento, os participantes receberam orientações gerais, incluindo o uso de medidas caseiras para controlar as porções, a interpretação de informações da Tabela nutricional dos alimentos e a seleção de alimentos com base na identificação da energia e dos macronutrientes por porção, mas não com base em seu nível de processamento. As atividades de educação alimentar e nutricional (EAN) correspondente ao grupo foram desenvolvidas nos 3 primeiros acompanhamentos (15 dias, um mês e dois meses). Quando identificada a necessidade pelo nutricionista, as atividades eram repetidas com o participante nos meses seguintes (Apêndice I b, c).

3.4.2 Restrição energética e de alimentos ultraprocessados

No grupo RE-AUP, a intervenção se concentrou na redução do consumo de energia em geral e proveniente de AUP. Durante o acompanhamento, os participantes receberam orientações sobre educação alimentar e nutricional baseadas no Guia Alimentar para a População Brasileira (Brasil, 2014). Essas orientações incluíram a identificação de AUP, lista de alimentos que deveriam ser evitados, interpretação de informações nos rótulos dos alimentos (por meio da análise da lista de ingredientes), estratégias para substituir esses alimentos por opções in natura ou minimamente processadas e dicas para organizar uma rotina alimentar mais saudável, incluindo planejamento e escolhas alimentares conscientes acerca do processamento. Assim como no grupo RE-G, no grupo RE-AUO as atividades de EAN foram desenvolvidas nos 3 primeiros acompanhamentos e repetidas com o participante nos meses seguintes quando necessário (Apêndice I a, b).

3.5 COLETA DE DADOS

Os dados coletados foram registrados em formulários individualizados desenvolvidos para controle das informações e evolução durante as consultas.

3.5.1 Variáveis dependentes

Para mensuração dos níveis séricos de glicose (mg/dl), insulina (μ UI/ml), colesterol total (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), foram realizadas coletas de sangue pela manhã, mediante jejum alimentar de 12 horas e sob a orientação de não realizar exercício físico nas últimas 24 horas. As amostras foram coletadas por punção venosa periférica na fossa cubital esquerda ou direita retirando 8 ml de sangue, em média, e transferido para tubo de gel separador. Para análise das amostras, um laboratório local creditado foi contratado como prestador de serviços. A coleta foi realizada nas dependências da Faculdade de Nutrição por um profissional capacitado.

O HOMA-IR foi calculado como preconizado por Wallace *et al.* (2004), utilizando a calculadora HOMA2 disponível em www.OCDem.ox.ac.uk. Para o uso da planilha da calculadora, os valores de glicose e insulina foram convertidos de mg/dl em mmol/L e de μ UI/ml para pmol/L através dos fatores de conversão 0,0555 e 6,945, respectivamente. Já o colesterol não-HDL (mg/dl) foi calculado subtraindo a fração do colesterol HDL (md/dl) do colesterol total (md/dl) (Sniderman, 2011).

3.5.2 Dados complementares

As variáveis Sexo, idade, escolaridade, consumo de álcool, tabagismo, uso de anti-hipertensivos, hipolipemiantes e hipoglicemiantes e presença de dislipidemia e diabetes mellitus foram coletados por meio de questionário simples desenvolvido e previamente testado pelo grupo de pesquisa.

Já para determinar a classe econômica foi utilizado o questionário Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), instrumento composto por perguntas sobre a posse de bens, que inclui a quantidade de automóveis, microcomputador, lava-louças, geladeira, freezer, lavadora, DVD, micro-ondas, motocicleta e secadora de roupas, a presença de empregados domésticos no domicílio, banheiros, acesso à água, pavimentação da rua e grau de instrução do chefe da família, variando de “analfabeto/fundamental incompleto” a “superior completo”. Para cada bem possuído há uma pontuação específica que varia de 0 a 4 ou mais e cada classe é definida pela soma dessa pontuação que varia da classe “A” a classe “D-E”, em que “A” equivale a 45-100 pontos, “B1” 38-44 pontos, “B2” 29-37 pontos, “C1” 23-28 pontos, “C2” 17 – 22 pontos e “D-E” 0-16 pontos (ABEP, 2021)

O peso corporal foi aferido utilizando balança digital (Filizola®, São Paulo) com capacidade de 150kg e precisão de 100g, com os participantes com os bolsos vazios, sem adereços e descalços.

A composição corporal foi estimada a partir da impedância bioelétrica tetrapolar (RJL Quantum IV, RJL Systems Inc., Michigan, Estados Unidos da América). A mensuração se dará com o participante em posição supina e após 12 horas de jejum noturno. O participante receberá orientações para não ingerir cafeína durante o jejum, não realizar exercícios físicos nas 24h anteriores e estar de bexiga vazia (urinar ao menos 30 minutos antes) no momento da mensuração. A partir dos dados de resistência e reatância expressos em ohms (Ω), juntamente com os dados de idade(anos), sexo, peso (Kg) e altura (cm) dos participantes, a massa gorda (Kg), a massa livre de gordura (Kg) e a água corporal (L) foram estimadas utilizando o software da RJL a partir da equação NHANES.

A CC (cm) foi mensurada com auxílio de uma fita métrica inextensível. Com o perímetro da cintura obtido no ponto médio da distância entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior com o participante em posição anatômica. Foi solicitado ao participante que inspire profundamente e a medida foi realizada ao final da expiração.

O consumo alimentar foi estimado através do Rastreador NOVA-AUP. Esta ferramenta trata-se de um rastreador de consumo de AUP que segue a classificação NOVA de alimentos (Costa *et al.*, 2021). A lista inclui os subgrupos de AUP com maior participação na ingestão diária de energia estimada pelo inquérito nacional de consumo alimentar realizado na Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (IBGE, 2011). O questionário foi auto aplicado 3 vezes em cada momento (antes do início das intervenções, 3, 6 e 12 meses) de maneira presencial ou com o auxílio da ferramenta *Google Forms* e era composto por três grupos de alimentos: bebidas; produtos que substituem ou acompanham refeições; produtos consumidos como lanches.

O gasto energético em repouso (Kcal) foi medido através de um analisador de gases (Fitmate RMR, COSMED, Roma, Itália). Tal procedimento foi realizado na ausência de prática de exercício físico nas últimas 24 horas, após jejum de 10 horas dos participantes, sendo permitido apenas o consumo de água. O local da coleta foi silencioso, com pouca iluminação e em temperatura confortável, para evitar alterações causadas por frio ou ansiedade. Nesta ocasião, foram coletadas medidas da temperatura axilar com uso de termômetro digital clínico

(Techline, São Paulo, Brasil) e da frequência cardíaca com uso de tensiômetro (HEM-4030, OMRON, Japão), a fim de evitar mensurações com o calorímetro em indivíduos que apresentem indícios de febre ou aumento da frequência cardíaca. Os participantes colocaram a máscara de silicone própria do analisador de gases e assim foram contabilizados os volumes de oxigênio inspirados e expirados, durante 15 minutos. Os cinco primeiros minutos de mensuração foram descartados e apenas os outros 10 minutos foram utilizados para as análises, para evitar valores discrepantes devido ao estranhamento ao local e ao uso da máscara de silicone, sem prejuízo na obtenção dos resultados (Borges *et al.*, 2016). Após a mensuração dos volumes de oxigênio em mililitros por minuto, foi utilizada a equação proposta por Weir (1949) para a obtenção do gasto energético em repouso de um dia

Os níveis de atividade física foram estimados com o uso de acelerômetros triaxiais (ActiGraph wGT3X-BT, ActiGraph LLC, Pensacola, Florida, Estados Unidos) que monitoram as atividades físicas realizadas pelo indivíduo no dia-a-dia, medindo a aceleração em três eixos corporais: ântero-posterior, lateral e vertical. A aplicação dos acelerômetros foi feita no ambulatório de nutrição antes do início da intervenção. O equipamento ficou localizado no pulso e os participantes usaram os acelerômetros por 5 dias consecutivos, sem retirá-los para nenhuma atividade, exceto banho de praia/piscina. Os dados dos acelerômetros foram transferidos para o software Actilife versão 6.13.3 para a coleta bruta.

3.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi definido com base no desfecho primário do ensaio clínico de maior abrangência, sucesso na perda de peso. Assumindo um alfa de 5% e poder estatístico de 80%, na proporção um para um para cada grupo, no qual estima-se que 25% do RE-G irá ter sucesso na manutenção do peso perdido (perda de peso $\geq$ de 10% do seu peso inicial), e que 50% do grupo RC-AUP alcançará o sucesso na manutenção do peso perdido, seriam necessários 116 indivíduos. Adicionado a isso, considerando apresentar uma perda amostral de aproximadamente 30%, foram necessários 75 indivíduos em cada grupo

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram analisados por meio de modelos lineares mistos (MLM), o tipo de covariância assumida do modelo foi de simetria composta ou não estruturado, a depender da variância dos dados e foi utilizada a máxima verossimilhança para estimativa dos parâmetros dentro do modelo. Adotou-se como fatores independentes os grupos (grupo: RE-

AUP e RE-G) e o tempo (momentos: 0, 6 e 12 meses), e as variáveis dependentes foram HOMA-IR e colesterol não-HDL (mg/dl). O manejo dos dados ausentes foi realizado a partir da análise por protocolo. Porém o GLMM assume que estes são ausentes ao acaso e, baseado na covariância assumida do modelo e no tipo de verosimilhança, os dados parciais são incluídos no modelo, sem excluir o indivíduo com dados ausentes, o que permite um maior poder estatístico para a análise. Foram realizadas inspeções visuais acerca da normalidade dos dados. As observações individuais de ambos os desfechos, HOMA-IR e o colesterol não-HDL, foram transformadas em logaritmo natural (ln) após inspeção gráfica de histogramas para que as análises fossem realizadas sob o pressuposto de normalidade. Após a análise, os dados foram retransformados a partir da função antilog e apresentados desta maneira, objetivando melhor interpretação clínica dos resultados (Wallace *et al.*, 2004). Os dados foram apresentados em média e desvio padrão para as variáveis contínuas e em frequência para as variáveis categóricas. Foi adotado um valor de alfa igual a 5%. Todas as análises foram conduzidas com auxílio do programa estatístico IBM SPSS *Statistics*, versão 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

3. RESULTADOS

O recrutamento dos indivíduos se deu entre setembro de 2022 e novembro de 2023. Dos 365 indivíduos avaliados quanto à elegibilidade, 150 seguiram para a aleatorização, 73 foram alocados para o grupo RE-G e 77 para o grupo RE-AUP. Deste último grupo, um indivíduo não recebeu a intervenção a qual foi alocado por desistência prematura, antes de iniciar a intervenção. No total, 149 indivíduos iniciaram as intervenções e foram acompanhados quinzenalmente no primeiro mês e em seguida mensalmente desde setembro de 2022 até outubro de 2024. Dois participantes do RE-G apresentaram problemas na coleta das amostras de sangue no baseline. Por possuírem dados ausentes desde o início do estudo, ambos não entraram nas análises. Logo, na presente análise, foram incluídos 147 indivíduos no baseline (n=71 do grupo RE-G; n=76 no grupo RE-AUP), 105 indivíduos no sexto mês (n=55 no RE-AUP; n=50 no RE-G) e 91 indivíduos no 12º mês (n=49 no RE-AUP; n=42 no RE-G). Os motivos dos dados ausentes estão descritos no fluxograma da Figura 1.

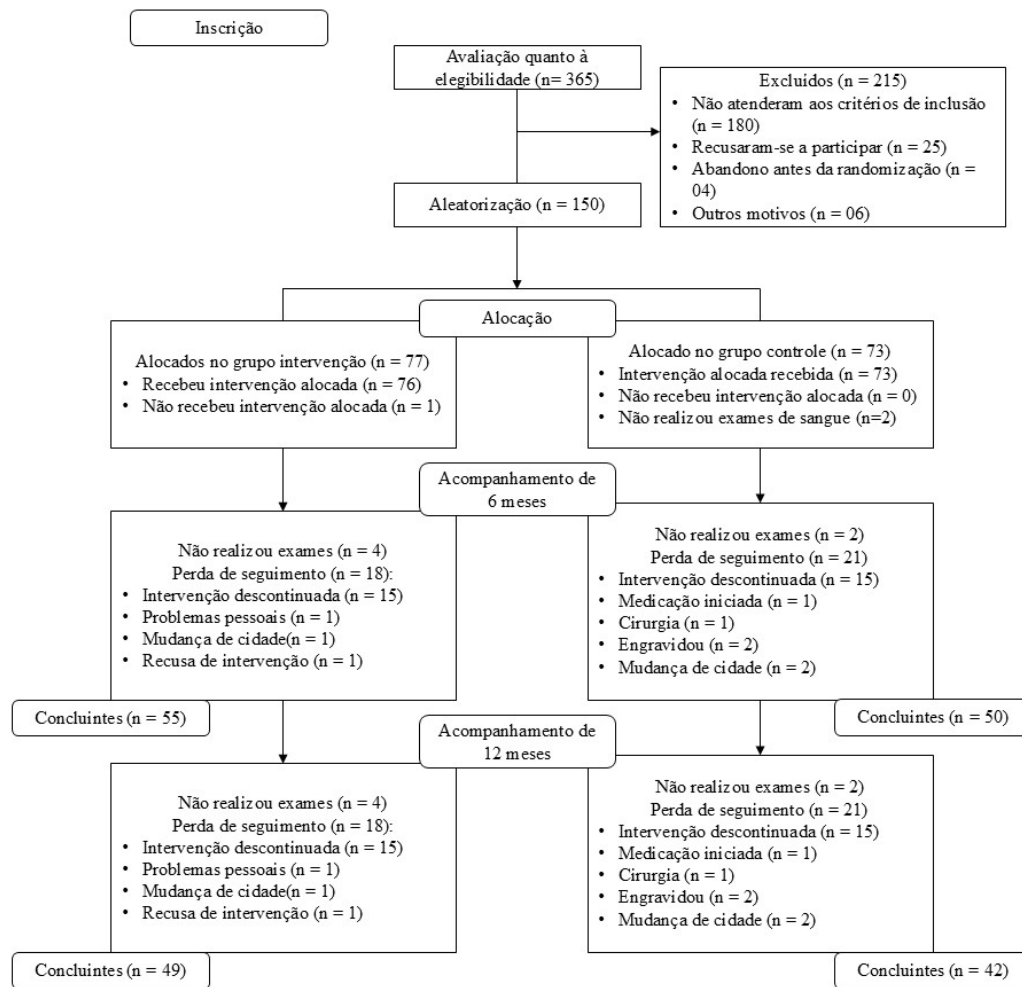


Figura 1. Fluxograma CONSORT indicando os tamanhos das amostras em cada etapa e em cada grupo do estudo.

No início do estudo, os grupos eram semelhantes em idade e demais características antropométricas, de atividade física e socioeconômicas (Tabela 1). Da mesma forma, não houve diferença entre grupos para as variáveis séricas de jejum como glicose, insulina, colesterol total e colesterol HDL.

Tabela 1. Características da amostra (n=149)

Variáveis	Grupos			
	RE-G (n=73)		RE-AUP (n=76)	
	Média	dp	Média	dp
Idade (anos)	31.21	8.42	32.17	8.64
Peso (Kg)	86.87	14.58	84.03	13.02
Altura (m)	1.65	0.09	1.64	0.09
IMC (kg/m ²)	31.78	3.44	31.35	3.56
Massa gorda (%)	41.97	5.85	41.80	6.30
CC (cm)	96.21	9.51	94.70	9.90

Tabela 1. Características da amostra (n=149)

Variáveis	Grupos			
	RE-G (n=73)		RE-AUP (n=76)	
	Média	dp	Média	dp
MET	1.50	0.14	1.51	0.14
Glicemia de jejum (mg/dl)	83.30	10.41	82.14	7.13
Insulinemia de jejum (μUI/ml)	9.65	6.00	9.05	4.78
Colesterol total (mg/dl)	180.20	37.70	190.40	31.80
Colesterol HDL	48.20	11.60	45.90	10.10
	n	%	n	%
Sexo feminino	57	78.10	59	77.60
Classe econômica (C1, C2, D e E)	42	47.20	47	52.80

dp = Desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MET: equivalente metabólico de tarefa.

A Tabela 2 mostra a média das prescrições dietéticas no início do estudo. Pode-se observar que para energia total, energia absoluta e relativa de macronutrientes e gramas de fibras, não houve diferença significativa entre os grupos. Esta só foi observada na energia absoluta e relativa de AUP, uma diferença média de 19% de kilocalorias entre os grupos e na quantidade média de sódio prescrita entre os grupos.

Tabela 2. Prescrição dietética por grupo no baseline (n=149)

Variáveis	Grupos				p-valor ¹
	RE-G (n=73)		RE-AUP (n=76)		
	Média	dp	Média	dp	
Energia total (kcal)	2079.30	539.56	2111.04	645.79	0.745
Energia AUP (kcal)	435.20	231.73	30.61	43.84	<0.001*
AUP (%)	20.8	8.46	1.40	1.90	<0.001*
Carboidratos (kcal)	1171.70	385.55	1181.35	388.34	0.879
Carboidratos (%)	52.80	4.27	53.58	4.15	0.257
Proteínas (kcal)	423.90	115.43	434.71	110.25	0.560
Proteínas (%)	20.70	3.74	21.06	3.27	0.551
Lipídios (kcal)	553.3	180.53	544.73	203.14	0.786
Lipídios (%)	26.60	4.35	25.51	3.58	0.108
Fibra (g)	27.7	9.15	30.43	11.11	0.102
Sódio (mg)	1695.1	660.81	1407.39	508.55	0.003*

Tabela 2. Prescrição dietética por grupo no baseline (n=149)

Variáveis	Grupos				p-valor ¹
	RE-G (n=73)		RE-AUP (n=76)		
	Média	dp	Média	dp	

dp = Desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura;

¹ = p-valor referente ao teste t para amostras independentes.

A partir do rastreador NOVA-AUP, foi possível mensurar a ingestão de AUP dos grupos no decorrer do estudo. Como exposto na Tabela 3, a média do rastreador NOVA-AUP se manteve relativamente estável no grupo RE-G ao longo do tempo e, ao mesmo tempo, no grupo RE-AUP diminuiu. A análise via MLM demonstrou que tanto o tempo como a interação grupo*tempo tiveram efeito significativo na média do rastreador NOVA-AUP.

Tabela 3. Modelo linear misto para rastreador NOVA-AUP

Variáveis	Grupo	Momento								p-valor ¹	p-valor ²
		Baseline		3 m		6 m		12 m			
		Média	IC 95%	Média	IC 95%	Média	IC 95%	Média	IC 95%		
rastreador NOVA-AUP	RE-G ³	2,63	2,16; 3,09	2,43	1,82; 3,04	2,73	2,28; 3,19	2,47	1,77; 3,17	0,03	0,04
	RE-AUP ⁴	2,71	2,25; 3,17	1,80	1,25; 2,36	1,66	1,23; 2,10	1,85	1,18; 2,52		

IC: intervalo de confiança; RE-G: restrição energética genérica; RE-AUP: restrição energética de alimentos ultraprocessados.

¹ p-valor referente ao teste MLM (momento);

² p-valor referente ao teste MLM (momento x grupo);

Covariância assumida: não estruturada

O peso corporal, desfecho primário para qual o ensaio clínico foi desenhado, diminuiu ao longo do tempo, mas esse resultado não foi estatisticamente significativo para a interação momento-grupo (Tabela 4). Comportamento semelhante foi visto para a massa gorda estimada por impedância bioelétrica (Tabela 4).

Tabela 4. Modelos lineares mistos para peso e massa gorda

Variáveis	Grupo	Momento						p-valor ¹	p-valor ²
		Baseline		6 meses		12 meses			
		Média	IC 95%	Média	IC 95%	Média	IC 95%		
Peso (Kg)	RE-G	86,87	83,62; 90,12	85,58	82,27; 88,90	85,91	82,57; 89,25	<0,01	0,63
	RE-AUP	84,03	80,84; 87,22	81,96	78,72; 85,20	82,58	79,31; 85,84		
Massa gorda (Kg)	RE-G	36,24	34,52; 37,96	35,06	33,26; 36,87	35,03	33,19; 36,88	<0,01	0,31
	RE-AUP	35,01	33,33; 36,70	33,27	31,50; 35,01	34,43	32,65; 36,22		

IC: intervalo de confiança; RE-G: restrição energética genérica; RE-AUP: restrição energética de alimentos ultraprocessados.

¹ p-valor referente ao teste GLMM (momento)

² p-valor referente ao teste GLMM (momento x grupo)

Covariância assumida: simetria composta

O HOMA-IR e o colesterol não-HDL diminuíram ao longo do tempo em ambos os grupos, como pode ser visto na Figura 2. As análises de MLM mostraram que a alteração do HOMA IR foi estatisticamente significativa ao longo do tempo, mas não diferiu entre os grupos (Tabela 5). O mesmo comportamento foi observado para o colesterol não-HDL, que apresentou diminuição significativa ao longo do tempo, mas não foi diferente entre os grupos (Tabela 5).

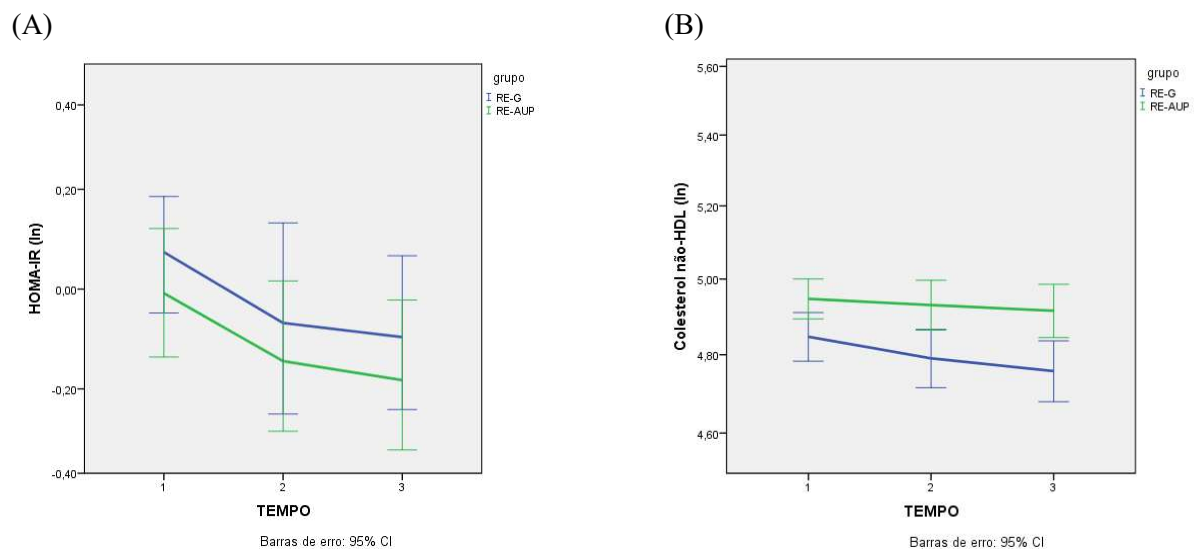


Figura 2. Médias e IC 95% dos valores logaritmizados de HOMA-IR (A) e Colesterol não-HDL (B) dos grupos ao longo do tempo. RE-G: restrição energética genérica; RE-AUP: restrição energética de alimentos ultraprocessados; Tempo 1: baseline; tempo 2: 6 meses; tempo 3: 12 meses. HDL: lipoproteína de alta densidade; ln: logaritmo natural.

Tabela 5. Modelos lineares mistos para HOMA-IR e Colesterol não-HDL entre os grupos ao longo do tempo

Variáveis	Grupo	Momento						p-valor ¹	p-valor ²
		Baseline		6 meses		12 meses			
		Média	IC 95%	Média	IC 95%	Média	IC 95%		
HOMA-IR	RE-G	1,07	0,94; 1,22	0,96	0,83; 1,11	0,94	0,81; 1,10	0,01	0,99
	RE-AUP	0,99	0,88; 1,12	0,89	0,78; 1,03	0,87	0,75; 1,00		
Colesterol não-HDL (mg/dl)	RE-G	127,74	120,30; 135,63	122,73	115,58; 130,32	120,30	112,16; 127,74	0,02	0,71
	RE-AUP	141,17	132,95; 148,41	138,37	130,32; 146,94	135,64	127,74; 144,03		

IC: intervalo de confiança; HOMA: = Homeostatic model assessment; RE-G: restrição energética genérica; RE-AUP: restrição energética de alimentos ultraprocessados.

¹ p-valor referente ao teste MLM (momento)

² p-valor referente ao teste MLM (momento x grupo)

OBS.: Valores retransformados a partir da função antilog natural

Covariância assumida: simetria composta

4. DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo demonstram que, no contexto de uma restrição energética de vida livre, por 12 meses, a orientação de evitar os AUP somada a prescrição de uma dieta restrita nestes alimentos foi efetiva em reduzir sua ingestão, porém seus efeitos não foram superiores à dieta com restrição de alimentos genéricos no HOMA-IR e no colesterol não-HDL de indivíduos adultos com obesidade. Os resultados sugerem que a restrição de AUP não traz benefícios adicionais além da restrição energética contínua na diminuição da resistência à insulina e da fração pró-aterogênica do colesterol sérico, fatores de risco expressivos para DCV.

A prescrição alimentar no início do estudo mostrou que foi prescrito para o grupo RE-G cerca de 20% da energia diária de AUP, dado que nesse grupo não foram feitas modificações específicas de AUP e sim de alimentos em geral, supõe-se que a ingestão da amostra está em consonância com a ingestão de de AUP da população brasileira (Louzada *et al.*, 2018). Além disso, o experimento teve sucesso em reduzir o consumo de AUP no grupo RE-AUP ao longo do tempo, observado a partir rastreador NOVA-AUP. Porém, uma restrição total não foi alcançada. Isso pode ser reflexo da característica dos AUP de serem convenientes ao consumo, pois têm um tempo necessário a sua preparação reduzido, além de um menor custo monetário por caloria, impactando no seu consumo em vida livre (Wolfson *et al.*, 2024; Gupta *et al.*, 2019).

Argumenta-se que os AUP podem ser prejudiciais à saúde pois estes, em geral, possuem alta densidade energética quando comparados às outras categorias de processamento alimentar, além do aumento de sua participação na dieta estar associado a maiores teores de açúcares livres e de gorduras totais, saturadas e trans, ao mesmo tempo que reduzidas quantidades de proteínas, fibras alimentares e uma boa parcela das vitaminas e minerais (Gupta *et al.* 2019; Louzada *et al.*, 2018). Porém, o experimento aqui relatado controlou grande parte destes fatores, sendo prescrito para os indivíduos dietas pareadas em macronutrientes e fibras. E sabe-se que tanto a composição como a qualidade da dieta de maneira geral são centrais na melhora dos parâmetros metabólicos, em relação ao controle glicêmico e ao perfil lipídico (Schutte *et al.*, 2022; Agus *et al.*, 2000).

Nos experimentos cruzados de Hall *et al.* (2019) e Hamano *et al.* (2024), indivíduos foram submetidos a dietas *ad libitum* rica em AUP *versus* dieta sem AUP e, apesar do ganho de peso no período AUP em comparação ao não-AUP, não foram observadas diferenças significativas no HOMA-IR. Ainda, o ensaio clínico paralelo de Galdino-Silva *et al.* (2024)

investigou os efeitos de uma refeição rica em AUP em comparação à uma refeição sem AUP, ambas pareadas para energia, macronutrientes, fibras e densidade energética e não observou diferenças significativas entre os grupos nas respostas glicêmicas pós-prandiais. Nesse sentido, os resultados da presente investigação estão em consonância com os achados gerais anteriores. Porém, sob o ponto de vista dos resultados intragrupo, os resultados aqui apresentados estão em desacordo com Hall *et al.* (2019) e Hamano *et al.* (2024). No primeiro, os autores observaram uma redução do HOMA-IR no grupo da dieta não-AUP, mas não na dieta AUP. Já em Hamano *et al.* (2024), pelo contrário, o HOMA-IR aumentou no período da dieta não processada, sem efeitos observados na dieta AUP.

Os estudos acima não investigaram as concentrações de colesterol não-HDL dos indivíduos. Porém, avaliando os constituintes do colesterol não HDL separadamente (colesterol total e o colesterol HDL), ambos observaram reduções nos níveis de colesterol total na dieta não-AUP, com resultados significativos para a comparação entre os valores finais dos grupos. Além disso, ambos os estudos observaram diminuições significativas no colesterol HDL durante o período sem AUP, com resultados significativos para a comparação entre os grupos, provavelmente refletindo a menor ingestão energética, de carboidratos e gorduras nesse grupo (Hall *et al.*, 2019; Hamano *et al.*, 2024).

Diferenças metodológicas podem explicar as diferenças nos achados entre os estudos. Em Hall *et al.* (2019) e Hamano *et al.* (2024), os indivíduos foram orientados a comerem o quanto desejassem. A densidade energética sem bebidas, o teor de gordura saturada, sódio e fibras foi expressivamente diferente entre as dietas, o que pode ter induzido diferença na ingestão energética e consequente mudança de peso entre os grupos (Ludwig *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2024). Particularmente acerca da densidade energética, Fazzino *et al.* (2023) já demonstraram em sua análise secundária que esta mediou a maior ingestão energética observada. Logo, devido ao ganho de peso ser positivamente correlacionado com os níveis de colesterol total (Poobalan *et al.*, 2004) e sua redução induzir diminuições nos níveis de HOMA-IR (Pourhassan *et al.*, 2017), os resultados de ambos os experimentos diferiram do nosso. Para mais, o curto intervalo de tempo de ambos os estudos pode não ter permitido adaptações fisiológicas de longo prazo (Ludwig *et al.*, 2019). Além disso, o fato de serem estudos de ambientes controlados confere a estes uma menor validade externa pois não são capazes de captar dificuldades na adesão à intervenção proposta, como os estudos de prescrição e aconselhamento dietético (Tien *et al.* 2024).

Além disso, a perda de peso alcançada em nosso estudo também foi reduzida, o que pode explicar as mudanças pequenas ao longo do tempo nos parâmetros metabólicos (Pourhassan *et al.*, 2016). Revisões sistemáticas demonstram há muito tempo que a eficácia da terapia dietética sozinha para perda de peso é, via de regra, baixa em estudos de longo prazo (Douketis *et al.*, 2005). Mesmo no caso particular da presente investigação, onde buscou-se induzir um período de manutenção do peso, pois a eficácia das intervenções dietéticas isoladas não é diferente para estudos com apenas a fase da indução da perda de peso em relação a estudos com fase de indução e de manutenção (Douketis *et al.*, 2005).

O presente estudo possui algumas limitações. As reduções dos parâmetros metabólicos observadas em nosso estudo foram diminutas. Possivelmente, o fato de nossa amostra ser constituída de indivíduos com obesidade sem anormalidades metabólicas foi determinante para este resultado (Stelmach-Mardas *et al.*, 2016). Ademais, como discutido anteriormente, a amostra consumia uma quantidade pequena de AUP antes das intervenções, culminando em uma diferença de cerca de 19% na ingestão de energia de AUP entre os grupos, o que pode ter contribuído para a ausência de efeitos. Além disso, o rastreador NOVA-AUP é pouco preciso em captar quantidades e energia dos alimentos consumidos, o que pode superestimar a ingestão dos AUP, dado que o intervalo de confiança para a participação de AUP em cada escore de pontuação ($\geq 10\%$ em calorias) já é maior do que a energia permitida de AUP no grupo RE-AUP ($\leq 5\%$). O tamanho da amostra do ensaio clínico do qual esta investigação deriva foi calculado para outro desfecho (peso corporal), logo, é possível que o poder dos testes estatísticos seja pequeno. Tanto por isso, como pelo fato de esta ser uma análise de desfecho secundário, os resultados aqui encontrados devem ser tratados como exploratórios.

Esta investigação também possui pontos fortes. Para o cálculo das necessidades energéticas dos indivíduos, foram utilizados equipamentos de boa acurácia como o calorímetro e acelerômetros triaxiais. Além disso, os indivíduos foram acompanhados periodicamente ao longo dos 12 meses de intervenção, contribuindo para a efetividade da intervenção. Por fim, trata-se de um estudo de vida livre, capaz de captar nuances acerca das dificuldades da intervenção proposta.

5. CONCLUSÃO

Em síntese, o presente estudo sugere que restringir alimentos ultraprocessados em adultos com obesidade submetidos à restrição energética não tem efeitos superiores à dieta com restrição de alimentos genéricos no HOMA-IR e no colesterol não-HDL de indivíduos adultos com obesidade restrição energética. Desta forma, questiona a extrapolação dos estudos anteriores de curta duração e realizados em ambiente controlado acerca dos impactos metabólicos deletérios dos AUP.

6. REFERÊNCIAS

ADAMS, J.; WHITE, Martin. 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). **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2015.

AIRES, M. M.. Fisiologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018, 1376 p.

ANTUNA-PUENTE, B. *et al.* How can we measure insulin sensitivity/resistance? **Diabetes & metabolism**, v. 37, n. 3, p. 179-188, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. Critérios de classificação econômica Brasil. 2021.

ABESO. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica (ABESO - 2022) / coordenação Renata Bressan Pepe, Clarissa Tamie Hiwatashi Fujiwara, Mônica Beyruti. -- 1. ed. -- São Paulo: Abeso, 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes—2022 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, v. 40, n. 1, p. 10-38, 2022.

AGUS, M.S.D. *et al.* Dietary composition and physiologic adaptations to energy restriction. **The American journal of clinical nutrition**, 2000, 71.4: 901-907.

BOEKHOLDT, S. Matthijs *et al.* Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 5, p. 485-494, 2014.

BORGES, J. H. *et al.* Minimum time to achieve the steady state and optimum abbreviated period to estimate the resting energy expenditure by indirect calorimetry in healthy young adults. **Nutr. Clin. Pract.** v. 31, n. 3, p. 349-354, 2016.

BOYER, W. *et al.* The role of resistance training in influencing insulin resistance among adults living with obesity/overweight without diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Research & Clinical Practice**, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.

BRINTON, E. A.; EISENBERG, Shlomo; BRESLOW, Jan L. Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution. **Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology**, v. 14, n. 5, p. 707-720, 1994.

BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, Joseph L. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. **Journal of lipid research**, v. 50, p. S15-S27, 2009.

BUCKLEY, J. *et al.* Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2013-2014. **Environmental Epidemiology**, v. 3, p. 45, 2019.

CANHADA, S. L. *et al.* Ultra-processed food consumption and increased risk of metabolic syndrome in adults: the ELSA-Brasil. **Diabetes Care**, v. 46, n. 2, p. 369-376, 2023.

CANNON, C. P. Low-density lipoprotein cholesterol: lower is totally better. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 17, p. 2119-2121, 2020.

CARR, S. S. *et al.* Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. **Pathology**, v. 51, n. 2, p. 148-154, 2019.

CERQUEIRA, N. M. F. S. A. *et al.* Cholesterol biosynthesis: a mechanistic overview. **Biochemistry**, v. 55, n. 39, p. 5483-5506, 2016.

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

CHASSAING, B. *et al.* Randomized controlled-feeding study of dietary emulsifier carboxymethylcellulose reveals detrimental impacts on the gut microbiota and metabolome. **Gastroenterology**, v. 162, n. 3, p. 743-756, 2022.

CHIA, C. W. *et al.* Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. **Circulation research**, v. 123, n. 7, p. 886-904, 2018.

COSTA C. S. *et al.* Escore Nova de consumo de alimentos ultraprocessados: descrição e avaliação de desempenho no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021.

DEFRONZO, R. A. *et al.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 237, n. 3, p. E214, 1979.

DOUKETIS, J. D. *et al.* Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. **International journal of obesity**, 2005, 29.10: 1153-1167.

DUAN, Y. *et al.* (2022). Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: From mechanisms to targeted therapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 7(1), 265.

DUPONT, D. *et al.* Structuring food to control its disintegration in the gastrointestinal tract and optimize nutrient bioavailability. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 46, p. 83-90, 2018.

ESSER, N. *et al.* Early beta cell dysfunction vs insulin hypersecretion as the primary event in the pathogenesis of dysglycaemia. **Diabetologia**, v. 63, p. 2007-2021, 2020.

FARDET, A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. **Food & function**, v. 7, n. 5, p. 2338-2346, 2016.

FAZZINO, T. L., *et al.* Ad libitum meal energy intake is positively influenced by energy density, eating rate and hyper-palatable food across four dietary patterns. **Nature Food**, 2023, 4.2: 144-147.

REFERENCE, B. A. *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. **European heart journal**, v. 38, n. 32, p. 2459-2472, 2017.

GALDINO-SILVA, M. B. *et al.* A Meal with Ultra-Processed Foods Leads to a Faster Rate of Intake and to a Lesser Decrease in the Capacity to Eat When Compared to a Similar, Matched Meal Without Ultra-Processed Foods. **Nutrients**, 2024, 16.24: 4398.

GAST, K. B. *et al.* Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. **PloS one**, v. 7, n. 12, p. e52036, 2012.

GORE, A. C. *et al.* EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. **Endocrine reviews**, v. 36, n. 6, p. E1-E150, 2015.

GUPTA, S. *et al.* Characterizing ultra-processed foods by energy density, nutrient density, and cost. **Frontiers in nutrition**, v. 6, p. 70, 2019.

GRUNDY, S. M. *et al.* 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / AGS/ APhA / ASPC / NLA / PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 24, p. e285-e350, 2018.

HAINES, M. S. *et al.* Association between muscle mass and insulin sensitivity independent of detrimental adipose depots in young adults with overweight/obesity. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 9, p. 1851-1858, 2020.

HALL, K. D. *et al.* Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 826-837, 2011.

HALL, K. D. *et al.* Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. **Cell Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 67-77.e3, 2019.

HERMAN, M. A. *et al.* Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1767-1775, 2006.

HO, T. P. *et al.* Effects of a 12-month moderate weight loss intervention on insulin sensitivity and inflammation status in nondiabetic overweight and obese subjects. **Hormone and metabolic research**, v. 47, n. 04, p. 289-296, 2015.

HAAS, M. E. *et al.* The regulation of ApoB metabolism by insulin. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 391-397, 2013.

HAMANO, S. *et al.* Ultra-processed foods cause weight gain and increased energy intake associated with reduced chewing frequency: a randomized, open-label, crossover study.

Diabetes, Obesity and Metabolism, 2024, 26.11: 5431-5443.

HOLLANDS G. J. *et al.* Portion, package or tableware size for changing selection and consumption of food, alcohol and tobacco. **Cochrane Database Syst Rev.** 2015 Sep 14;2015(9):CD011045. doi: 10.1002/14651858.CD011045.pub2. PMID: 26368271; PMCID: PMC4579823.

HYUN, U., Sohn, JW. Autonomic control of energy balance and glucose homeostasis. **Exp Mol Med** 54, 370–376 (2022). <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00705-9>

IBGE, BRASIL; IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning. **National Academy Press.** Washington, 2001.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Food and Nutrition Board. Washington, DC. **National Academy Press**; 2002.

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

JUUL, F. *et al.* Ultra-processed Foods and Cardiometabolic Health Outcomes: From Evidence to Practice. **Current atherosclerosis reports**, v. 24, n. 11, p. 849-860, 2022.

JELLEYMAN, C. *et al.* The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 16, n. 11, p. 942-961, 2015.

JOHNSON, J.s D. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 64, p. 2138-2146, 2021.

JONES, P. J. H. *et al.* Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 16, n. 10, p. 1222-1228, 1996.

KHALILI, D. *et al.* Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes?. **BMC Endocrine Disorders**, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2023.

KODAMA, K.i *et al.* Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes care**, v. 36, n. 6, p. 1789-1796, 2013.

KUMAR, R. *et al.* Cholesterol homeostasis, mechanisms of molecular pathways, and cardiac health: a current outlook. **Current Problems in Cardiology**, p. 102081, 2023.

LAHJIBI, E. & RISC Study Group. (2013). Impact of objectively measured sedentary behaviour on changes in insulin resistance and secretion over 3 years in the RISC study: interaction with weight gain. **Diabetes & metabolism**, 39(3), 217-225.

LALIA, A. Z. *et al.* Predictors of whole-body insulin sensitivity across ages and adiposity in adult humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 626-634, 2016.

LANE, M.M. *et al.* Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. **Obes Rev**, v. 22, n. 3, p. e1346, 2021.

LEVINE, A.S. ; UBBINK, J. . Ultra-processed foods: Processing versus formulation. **Obesity Science & Practice**, v. 9, n. 4, p. 435-439, 2023.

LIEM, A. H. *et al.* ApoB/A1 and LDL-C/HDL-C and the prediction of cardiovascular risk in statin-treated patients. **Current medical research and opinion**, v. 24, n. 2, p. 359-364, 2008.

LIU, Lili *et al.* Metabolic efficacy of time-restricted eating in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 12, p. 3428-3441, 2022.

LOUZADA, Maria Laura da Costa *et al.* The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. **Public health nutrition**, v. 21, n. 1, p. 94-102, 2018.

LUDWIG, D. S., *et al.* Ultra-processed food and obesity: the pitfalls of extrapolation from short studies. **Cell metabolism**, 2019, 30.1: 3-4.

- MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.
- MONTEIRO, Carlos A. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. **Public health nutrition**, v. 12, n. 5, p. 729-731, 2009.
- MONTEIRO, Carlos Augusto *et al.* The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public health nutrition**, v. 21, n. 1, p. 5-17, 2018.
- MONTEIRO, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., ... & Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. **Public health nutrition**, 22(5), 936-941.
- MONTEIRO, Carlos A.; ASTRUP, Arne. Does the concept of “ultra-processed foods” help inform dietary guidelines, beyond conventional classification systems? YES. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 116, n. 6, p. 1476-1481, 2022.
- MOORE, Mary Courtney; CHERRINGTON, Alan D.; WASSERMAN, David H. Regulation of hepatic and peripheral glucose disposal. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 343-364, 2003.
- MOUBARAC, J. C. *et al.* The food system transformation in Brazil and its effects on the cardiometabolic diseases. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 1-10, 2013.
- MUNEKAWA, Chihiro *et al.* Fasting plasma glucose level in the range of 90–99 mg/dL and the risk of the onset of type 2 diabetes: Population-based Panasonic cohort study 2. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 13, n. 3, p. 453-459, 2022.
- NORDMANN, Alain J. *et al.* Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 3, p. 285-293, 2006.
- PIETROCOLA, Federico *et al.* Acetyl coenzyme A: a central metabolite and second messenger. **Cell metabolism**, v. 21, n. 6, p. 805-821, 2015.

PEREIRA, M. R. *et al.* Comments on “Ultra-processed foods cause weight gain and increased energy intake associated with reduced chewing frequency: A randomized, open-label, crossover study”. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 2024.

POOBALAN, A., *et al.* Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes—a systematic review. **Obesity reviews**, 2004, 5.1: 43-50.

POURHASSAN, M., *et al.* Impact of weight loss-associated changes in detailed body composition as assessed by whole-body MRI on plasma insulin levels and homeostatis model assessment index. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2017, 71.2: 212-218.

PRINSEN, Berthil HCMT *et al.* Endogenous cholesterol synthesis is associated with VLDL-2 apoB-100 production in healthy humans. **Journal of lipid research**, v. 44, n. 7, p. 1341-1348, 2003.

RENEE RUHAAK, L.; VAN DER LAARSE, Arnoud; COBBAERT, Christa M. Apolipoprotein profiling as a personalized approach to the diagnosis and treatment of dyslipidaemia. **Annals of clinical biochemistry**, v. 56, n. 3, p. 338-356, 2019.

ROSS, Robert *et al.* Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. **Obesity research**, v. 12, n. 5, p. 789-798, 2004.

ROTH, Gregory A. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, 2018.

ROSEN, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**, 444(7121), 847-853.

SADLER, Christina R. *et al.* Processed food classification: Conceptualisation and challenges. **Trends in Food Science & Technology**, v. 112, p. 149-162, 2021.

SAELY, Christoph H. *et al.* The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 10, p. 5698-5703, 2005.

SAHER, Gesine. Cholesterol metabolism in aging and age-related disorders. **Annual Review of Neuroscience**, v. 46, p. 59-78, 2023.

SHARMA, Vandhna R. *et al.* Measuring insulin resistance in humans. **Hormone research in paediatrics**, v. 93, n. 11-12, p. 577-588, 2021.

SHORT, Kevin R. *et al.* Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. **Diabetes**, v. 52, n. 8, p. 1888-1896, 2003.

SCHUTTE, S. *et al.* Diverging metabolic effects of 2 energy-restricted diets differing in nutrient quality: a 12-week randomized controlled trial in subjects with abdominal obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2022, 116.1: 132-150.

SNIDERMAN, Allan D. *et al.* Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. **JAMA cardiology**, v. 4, n. 12, p. 1287-1295, 2019.

SNIDERMAN, A. D. A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 4, n. 3, p. 337–345, 2011

SROUR, Bernard *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.

SROUR, Bernard *et al.* Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, 2022

STANAWAY, Jeffrey D. *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923-1994, 2018.

STELMACH-MARDAS, Marta; WALKOWIAK, Jarosław. Dietary interventions and changes in cardio-metabolic parameters in metabolically healthy obese subjects: a systematic review with meta-analysis. **Nutrients**, 2016, 8.8: 455.

TIEN DS, *et al.* Recommendations for designing, conducting and reporting feeding trials in nutrition research. **Advances in Nutrition**, 2024, 100283.

TIRONE, Thomas A.; BRUNICARDI, F. Charles. Overview of glucose regulation. **World journal of surgery**, v. 25, n. 4, p. 461, 2001.

VALENZUELA, Pedro L. *et al.* Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. **Nature reviews cardiology**, p. 1-20, 2023.

VEKIC, Jelena *et al.* The role of advanced glycation end products on dyslipidemia. **Metabolites**, v. 13, n. 1, p. 77, 2023.

VÉLEZ-CARRASCO, Wanda *et al.* Dietary restriction of saturated fat and cholesterol decreases HDL ApoA-I secretion. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 19, n. 4, p. 918-924, 1999.

VON ECKARDSTEIN, Arnold *et al.* High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. **European Heart Journal**, v. 44, n. 16, p. 1394-1407, 2023.

Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes care**, 27(6), 1487-1495. (<https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>)

WANG, Feng; HAN, Lili; HU, Dayi. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, v. 464, p. 57-63, 2017.

WEAVER, Connie M. *et al.* Processed foods: contributions to nutrition. **The American journal of clinical nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1525-1542, 2014.

WEIR, J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiology**. v. 109, n. 1-2, p. 1-9, 1949.

WEISS, E., & HOLLOSZY, J. (2007). Improvements in Body Composition, Glucose Tolerance, and Insulin Action Induced by Increasing Energy Expenditure or Decreasing Energy Intake 1,2. **The Journal of Nutrition**, 137(4), 1087-1090.

WOLEVER, T. M. S *et al.* Impact of oat processing on glycaemic and insulinaemic responses in healthy humans: a randomised clinical trial. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 11, p. 1264-1270, 2019.

WOLFSON, J. A., *et al.* Greater Frequency of Cooking Dinner at Home and More Time Spent Cooking Are Inversely Associated with Ultra-Processed Food Consumption Among US Adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 2024.

WU, Jingjie *et al.* Sedentary time and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and dose–response meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 23, n. 12, p. e13510, 2022.

ZHANG, Mingzhi *et al.* Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 18495, 2015.

ZHANG, Zhimin; LI, Dapeng. Thermal processing of food reduces gut microbiota diversity of the host and triggers adaptation of the microbiota: evidence from two vertebrates. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2018.

ZHAO, Xuefei *et al.* The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1149239, 2023.

7. APÊNDICES

APÊNDICE I.

Materiais de educação alimentar e nutricional utilizados com os participantes durante o acompanhamento nutricional

a) Lâminas de educação alimentar e nutricional utilizadas com o grupo RE-AUP

- Encontro 15 dias

Grau de processamento dos alimentos

Alimentos in natura e minimamente processados

Alimentos in natura são obtidos diretamente de plantas ou de animais e não sofrem qualquer alteração após deixar a natureza.

Alimentos minimamente processados correspondem a alimentos in natura que foram submetidos a processos de limpeza, remoção de partes não comestíveis ou indesejáveis, fracionamento, moagem, secagem, fermentação, pasteurização, refrigeração, congelamento e processos similares que não envolvam agregação de sal, açúcar, óleos, gorduras ou outras substâncias ao alimento original.

Alimentos processados

Alimentos processados são fabricados pela indústria com a adição de sal ou açúcar ou outra substância de uso culinário a alimentos in natura para torná-los duráveis e mais agradáveis ao paladar.

Alimentos ultraprocessados

São formulações industriais à base de ingredientes extraídos ou derivados de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido modificado) ou, ainda, sintetizados em laboratório (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor, etc.). Os rótulos podem conter listas enormes de ingredientes. A maioria deles tem a função de estender a duração do alimento, ou, ainda, dotá-lo de cor, sabor, aroma e textura para torná-lo atraente. Quando presentes, ingredientes in natura ou minimamente processados aparecem em proporção reduzida.

 **Lanum**
LABORATÓRIO DE NUTRIÇÃO E METABOLISMO

Grau de processamento dos alimentos

<i>Alimentos in natura e minimamente processados</i>	<i>Alimentos processados</i>	<i>Alimentos ultraprocessados</i>
		
		
		

 **Lanum**
LABORATÓRIO DE NUTRIÇÃO E METABOLISMO

- Encontro 1 mês



- Encontro 2 meses:





b) Lâmina compartilhada entre os grupos

Rotulagem de alimentos

Porção

É a quantidade do alimento em sua forma usual de consumo, expressa em sua unidade de medida associada à medida caseira, unidade ou maneira de consumo. Toda a tabela nutricional é baseada na porção.

Medida Caseira

É parâmetro usualmente utilizado pelo consumidor para medir as quantidades dos alimentos (ex.: colher de sopa, xícara, fatia).

Valor energético

É a energia produzida pelo corpo proveniente de carboidratos, proteínas e gorduras, expresso em quilocalorias (Kcal) ou quilojoules (kJ). Seu valor não necessariamente é relativo à embalagem completa, e sim, à porção.

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL		
Porção de 30g (1 xícara)		
Quantidade por porção		%VD(*)
Valor Energético	112kcal-470kJ	6
Carboidratos	22g	7
Proteínas	3,1g	4
Gorduras Totais	1,4g	3
Gorduras Saturadas	0,5g	2
Gorduras Trans	0,0g	**
Fibra Alimentar	1,1g	4
Sódio	115mg	5

(*) % Valores Diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores, dependendo de suas necessidades energéticas.
(**) VD não estabelecido.

Ingredientes

Contém todos os ingredientes que compõem o produto. Os componentes apresentam-se sempre em ordem decrescente de quantidade. Alimentos com um único ingrediente, como açúcar, farinha, erva-mate, vinho, entre outros, não são obrigados a exibir essa lista.

Transgênico

Indica que o alimento ou algum dos ingredientes, é de origem transgênica (modificado geneticamente). Apesar de seu consumo ser considerado seguro, deve-se ter atenção ao excesso de ingestão desse tipo de produto.

Ingredientes alergênicos

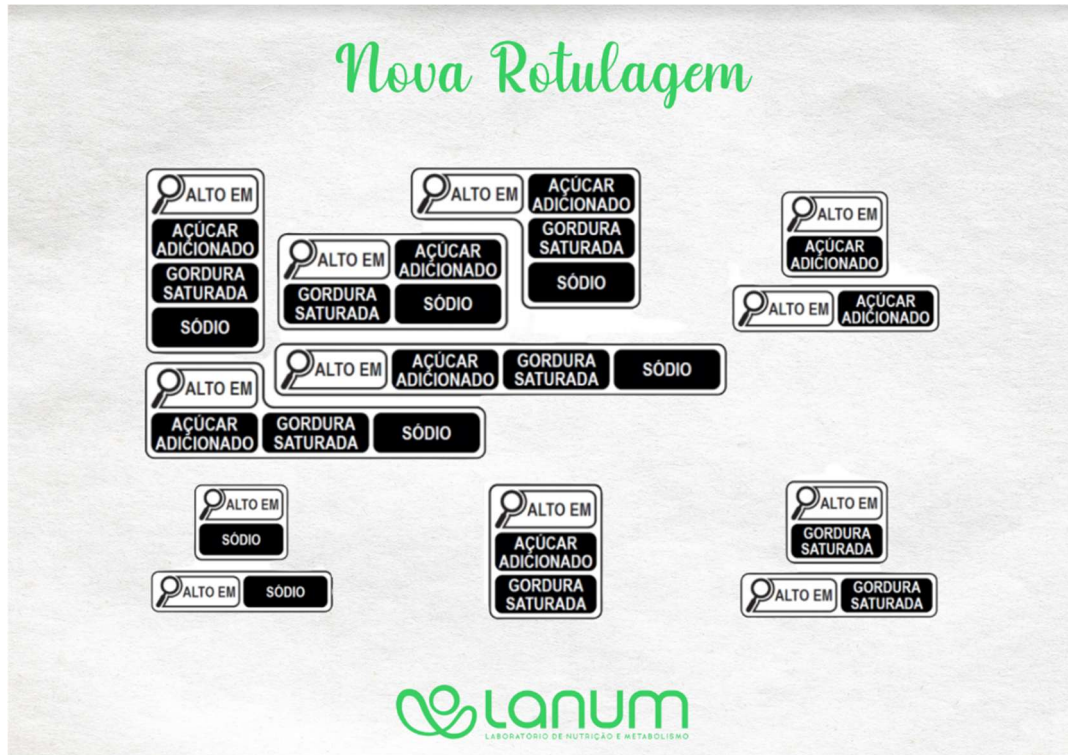
É a listagem dos ingredientes com maior potencial alergênico. Podem estar inseridos como parte dos ingredientes do produto, ou por meio de contaminação cruzada. Por isso, devem ser sinalizados e vir abaixo da lista de ingredientes.

ALÉRGICOS*: CONTÊM DERIVADOS DE TRIGO E SOJA. PODE CONTER AVENA, CENTEIO, CEBADA E LEITE.

Lanum
LABORATÓRIO DE NUTRIÇÃO E METABOLISMO

c) Lâmina de educação alimentar e nutricional utilizada com o grupo RE-G

- Encontro 15 dias:



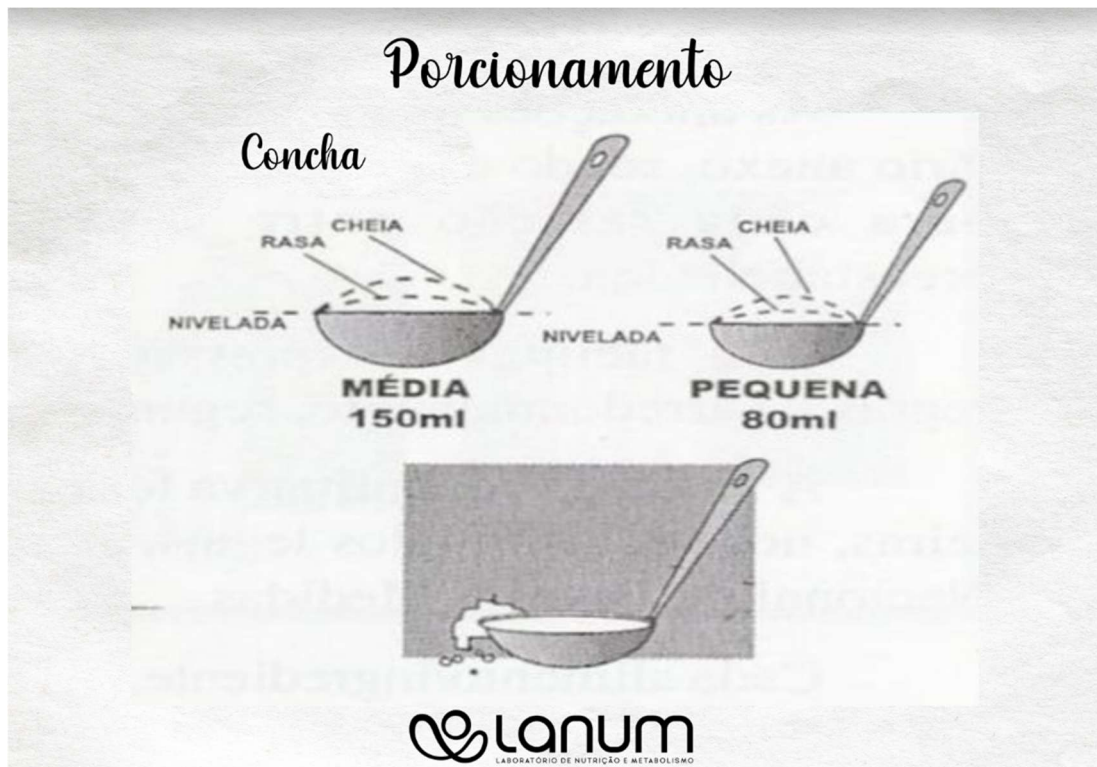
- Encontro 1 mês:

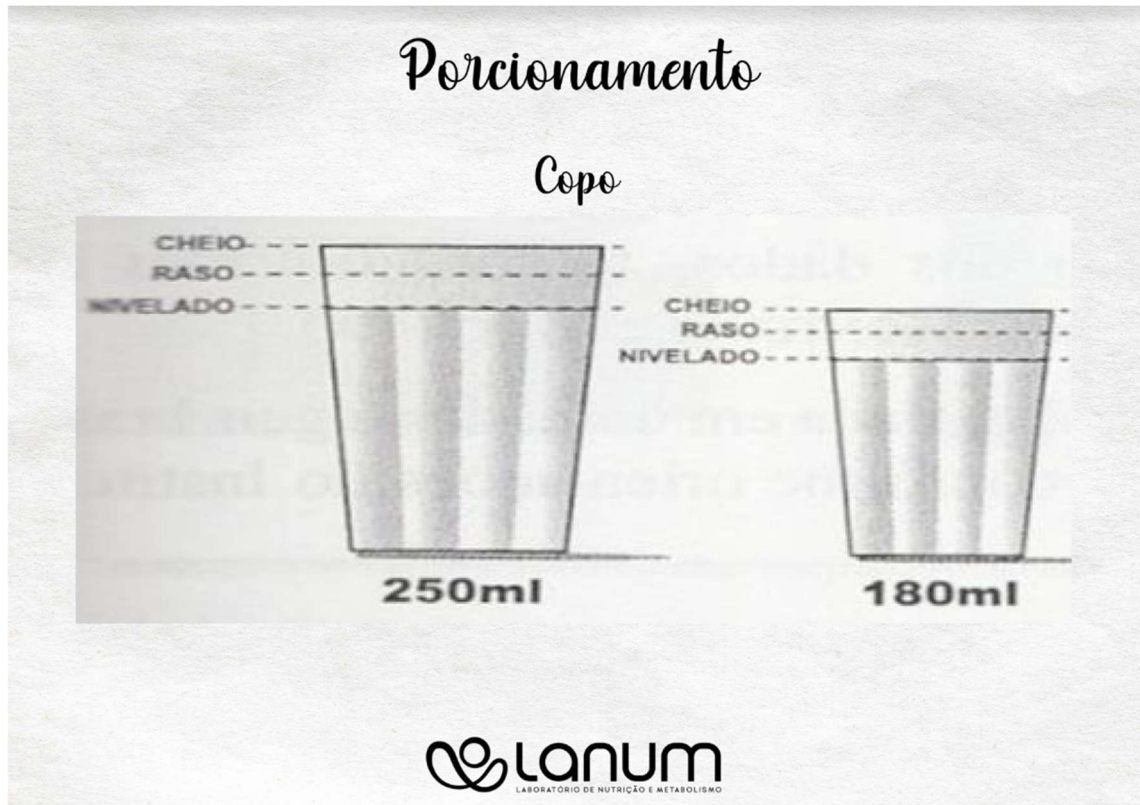






- Encontro 2 meses:





APÊNDICE II.

Tabela S1. Modelos lineares mistos em log

Variáveis	Grupo	Momento						p-valor ¹	p-valor ²
		Baseline		6 meses		12 meses			
		Média	IC 95%	Média	IC 95%	Média	IC 95%		
HOMA2-IR	RE-G	0,07	-0,06; 0,20	-0,04	-0,19; 0,10	-0,06	-0,21; 0,09	0,01	0,99
	RE-AUP	-0,01	-0,13; 0,11	-0,11	-0,15; 0,03	-0,14	-0,18; 0,00		
Colesterol não-HDL (mg/dl)	RE-G	4,85	4,79; 4,91	4,81	4,75; 4,87	4,79	4,72; 4,85	0,02	0,71
	RE-AUP	4,95	4,89; 5,00	4,93	4,87; 4,99	4,91	4,85; 4,97		

IC: intervalo de confiança; HOMA: = Homeostatic model assessment; RE-G: restrição energética genérica; RE-AUP: restrição energética de alimentos ultraprocessados.

¹ p-valor referente ao teste MLM (momento)

² p-valor referente ao teste MLM (momento x grupo)

OBS.: Valores expostos em logaritmo natural (ln)

8. ANEXOS

I. CHECKLIST CONSORT PARA ENSAIOS CLÍNICOS PARALELOS

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	0-1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	5-7
	2b	Specific objectives or hypotheses	7
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	25
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	24-25
	4b	Settings and locations where the data were collected	24
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	25-26; 52-60
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	27
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	29
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	NA
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	25
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	25

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	25
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	25
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	NA
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	25-26
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	30
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	30
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	31
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	31
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	31
	14b	Why the trial ended or was stopped	31
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	32
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	31
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	33-35; 60
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	33-35
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	NA
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	39

Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	38
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	37-38
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	24
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	24
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	24
