

**ARIETA CARLA GUALANDI LEAL**

**CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS, TRAJETÓRIAS DE ÍNDICE  
DE MASSA CORPORAL E INCIDÊNCIA DE OBESIDADE E DEPRESSÃO EM  
ADULTOS BRASILEIROS: ESTUDO CUME**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Helen Hermana M. Hermsdorff

Coorientadores: Adriano Marçal Pimenta  
Josefina Bressan  
Leidjaira Juvanhol Lopes

**Viçosa – MINAS GERAIS  
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

L435c  
2024

Leal, Arieta Carla Gualandi, 1989-  
Consumo de alimentos ultraprocessados, trajetórias de  
índice de massa corporal e incidências de obesidade e depressão  
em adultos brasileiros: estudo cume / Arieta Carla Gualandi  
Leal. – Viçosa, MG, 2024.  
1 tese eletrônica (119 f.): il. (algumas color.).

Orientador: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,  
Departamento de Nutrição e Saúde, 2024.  
Inclui bibliografia.  
DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.138>

1. Alimentos ultraprocessados. 2. Obesidade. 3. Depressão.  
4. Estudos longitudinais. I. Hermsdorff, Helen Hermana  
Miranda, 1979-. II. Universidade Federal de Viçosa.  
Departamento de Nutrição e Saúde. Doutorado em Ciência da  
Nutrição. III. Título.

CDD 22. ed. 612.3


Bibliotecário(a) responsável: Kellen dos Santos Silva Barbosa CRB-6/ES 548

**ARIETA CARLA GUALANDI LEAL**

**CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS, TRAJETÓRIAS DE ÍNDICE  
DE MASSA CORPORAL E INCIDÊNCIA DE OBESIDADE E DEPRESSÃO EM  
ADULTOS BRASILEIROS: ESTUDO CUME**

APROVADA: 27 de fevereiro de 2024.


Assentimento:

Documento assinado digitalmente  
 **ARIETA CARLA GUALANDI LEAL**  
Data: 26/04/2024 09:41:08-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Arieta Carla Gualandi Leal

Autor

Documento assinado digitalmente  
 **HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF**  
Data: 29/04/2024 09:38:38-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Helen Hermana M. Hermsdorff

Orientadora

À minha querida mãe Lourdes.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, a força onipresente que me sustentou em todos os momentos.

À minha querida mãe, Lourdes, que esteve sempre presente e que não mediu esforços para que eu chegasse até aqui.

À minha querida orientadora professora Helen Hermana, quem eu admiro e respeito. Sou muito grata a todos os ensinamentos e aconselhamentos (profissionais e pessoais) que me foram dados ao longo de, quase, 9 anos de parceria. Em vários momentos ela acreditou mais em mim, que eu mesma.

À querida professora Josefina Bressan que me acolheu em seu laboratório por todos esses anos e sempre foi amável e gentil. A considero uma visionária.

Aos meus coorientadores Leidjaira e Adriano, por me ampararem academicamente e por compartilharem seus conhecimentos.

À todas as LameccGirls que tive a oportunidade de conhecer e de compartilhar momentos, risadas, cafés e desabafos. Sem vocês a jornada não teria sido a mesma.

À amiga Cíntia, pelos conselhos, gargalhadas, cafés, cervejas e companheirismo. Você fez essa jornada mais alegre!

À minha mentora querida Natália Liberto que “revolucionou” a minha comunicação e o modo em como me coloco na vida profissional.

À Ana Luíza, quem eu admiro e me inspiro na vida. Me ajudou a enxergar o mundo com mais leveza e empolgação pelo desconhecido.

À querida Jéssica, companheira de doutorado, de LAMECC, de CUME, de perrengues. Que sempre tem uma palavra amiga e de encorajamento.

Aos amigos do Ditadura dos Rocks, Matheusão Brum, Rudolf, Thamara, Stephanie e Thamiris. Vocês deixaram essa jornada mais divertida!

Ao meu Amor Leonardo, por toda compreensão, acolhimento, acalanto e companheirismo. Essa trajetória ficou melhor depois que você chegou!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

*“Fiz o meu caminho, eu devorei concreto e asfalto...”*

(Humberto Gessinger)

## RESUMO

LEAL, Arieta Carla Gualandi, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro 2024. **Consumo de alimentos ultraprocessados, trajetórias de índice de massa corporal e incidência de obesidade e depressão em adultos brasileiros: estudo CUME.** Orientadora: Helen Hermana M. Hermsdorff. Coorientadores: Adriano Marçal Pimenta, Josefina Bressan e Leidjaira Juvanhol Lopes

O objetivo dessa pesquisa foi avaliar o papel do consumo de alimentos ultraprocessados (UPP) sobre a incidência de depressão e trajetórias de IMC em participantes da Coorte de Universidades Mineiras (CUME). **Métodos:** Este estudo incluiu adultos brasileiros com alta escolaridade que preencheram o questionário de base de linha de base e um ou mais questionários de seguimento coletados nos anos de 2018, 2020 e 2022. Esta pesquisa foi aprovada pelos comitês de ética de todas as instituições envolvidas no estudo. Os questionários continham questões sociodemográficas, antropométricas, estilo de vida e diagnóstico médico de doenças. Os participantes também responderam a um questionário de frequência e consumo alimentar (QFCA) com 144 itens alimentares, validado especificamente para a população do estudo. Para o cálculo do UPP, todos os alimentos do QFA foram classificados de acordo com o grau de processamento dos alimentos (classificação NOVA). O autorrelato de peso, altura foram usados para cálculo do IMC, enquanto a incidência de obesidade foi determinada pelo reconhecimento de novos participantes com IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$  em algum dos questionários de seguimento. Em relação a depressão a incidência foi indicada a partir do diagnóstico médico da doença desde o preenchimento do último questionário de seguimento. Para as associações longitudinais, a análise de riscos proporcionais de Cox foi utilizada. Ainda, para identificação de trajetórias, foi realizada a modelagem de Crescimento de Classe Latente (LCGM), em seguida, aplicada a regressão multinomial para associar o consumo de UPP com as trajetórias de IMC. Os modelos foram ajustados por: sexo, idade, nível de atividade física (ativo/insuficientemente ativo/inativo), estado civil (solteiro/casado), renda familiar (real/mensal), horas de sono (<7h / 7 a 9h / >9h/por noite), consumo abusivo de álcool (sim/não) e consumo total de energia (kcal/d). Para estimar a HR, Odds ratio e IC95%, utilizou-se o quartil inferior de consumo de UPP como categoria de referência. As análises estatísticas foram realizadas software estatístico Stata (*Stata Corporation, College Station, Texas, EUA*), versão 13.0 e foi

adotado um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5%. **Resultados:** No estudo CUME, o consumo de ingestão calórica de 33 a 72% de UPP foi associado ao risco de desenvolver depressão ao longo de quatro anos de seguimento (HR:1.82; IC 95% 1.15–2.88), ao padrão de trajetória de IMC de obesidade, indicando que maior chance dos participantes com obesidade estarem no padrão de obesidade (OR: 2.50; IC95% 1.17 – 5.33). Além disso, uma bidirecionalidade entre a depressão e obesidade com significância diferente entre homens e mulheres foi identificada nessa coorte. Nas mulheres, o risco de a depressão levar a obesidade foi significativo (HR: 2.14; IC95% 1.47 – 3.11), enquanto os homens mostraram maior risco de a obesidade levar a depressão (HR: 1.82; IC95% 1.05 – 3.16). **Conclusão:** O consumo de UPP está associado ao risco de desenvolver depressão e à chance de desenvolver a obesidade ao longo do tempo. Além disso, existe uma relação bidirecional.

Palavras-chave: Depressão. Obesidade. Estudo longitudinal. Estudo CUME.

## ABSTRACT

LEAL, Arieta Carla Gualandi, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, february, 2024. **Consumption of ultra-processed foods, weight trajectories and incidence of obesity and depression in Brazilian adults: CUME study.** Adviser: Helen Hermana M. Hermsdorff. Co-advisers: Adriano Marçal Pimenta, Josefina Bressan, Leidjaira Juvanhol Lopes.

The objective of this research was to evaluate the role of consumption of ultra-processed foods (UPP) on the incidence of depression and BMI trajectories in participants of the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME). Methods: This study included highly educated Brazilian adults who completed the baseline questionnaire and one or more follow-up questionnaires collected in 2018, 2020 and 2022. This research was approved by the ethics committees of all institutions involved in the study. The questionnaires contained sociodemographic, anthropometric, lifestyle and medical diagnosis of diseases questions. Participants also responded to a food frequency and consumption questionnaire (FFQ) with 144 food items, specifically validated for the study population. To calculate the UPP, all foods in the FFQ were classified according to the degree of food processing (NOVA classification). Self-reported weight and height were used to calculate BMI, while the incidence of obesity was determined by recognizing new participants with BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  in one of the follow-up questionnaires. In relation to depression, the incidence was indicated based on the medical diagnosis of the disease since completing the last follow-up questionnaire. For longitudinal associations, Cox proportional hazards analysis was used. Furthermore, to identify trajectories, Latent Class Growth modeling (LCGM) was performed, then multinomial regression was applied to associate UPP consumption with BMI trajectories. The models were adjusted by: sex, age, level of physical activity (active/insufficiently active/inactive), marital status (single/married), family income (real/monthly), hours of sleep (<7h / 7 to 9h / >9h/per night), alcohol abuse (yes/no) and total energy consumption (kcal/d). To estimate the HR, Odds ratio and 95% CI, the lower quartile of UPP consumption was used as the reference category. Statistical analyzes were performed using Stata statistical software (Stata Corporation, College Station, Texas, USA), version 13.0 and a significance level ( $\alpha$ ) of 5% was adopted. Results: In the CUME study, calorie intake of 33 to 72% of UPP was associated with the risk of developing depression over four years of follow-up (HR:1.82; 95% CI 1.15–

2.88), with the trajectory pattern of Obesity BMI, indicating a greater chance of participants with obesity being in the obesity pattern (OR: 2.50; 95%CI 1.17 – 5.33). Furthermore, a bidirectionality between depression and obesity with different significance between men and women was identified in this cohort. In women, the risk of depression leading to obesity was significant (HR: 2.14; 95% CI 1.47 – 3.11), while men showed a greater risk of obesity leading to depression (HR: 1.82; 95% CI 1.05 – 3.16). Conclusion: UPP consumption is associated with the risk of developing depression and the chance of developing obesity over time. Furthermore, there is a bidirectional relationship.

Keywords: Depression. Obesity. Longitudinal study. CUME study

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. HIPÓTESE.....	13
3. OBJETIVOS .....	13
3.1 Objetivo Geral .....	13
3.2 Objetivos específicos .....	14
4. REVISÃO DE LITERATURA .....	14
4.1 Obesidade.....	14
4.1.1 Trajetória do peso corporal .....	15
4.1.2 Fatores comportamentais na obesidade .....	17
4.2 Depressão.....	19
4.2.1 Fatores comportamentais na depressão.....	21
4.3 Alimentos ultraprocessados (UPP) .....	24
4.3.1 UPP e Obesidade .....	27
4.3.2 UPP e Depressão .....	30
4.4 Relação entre obesidade e depressão.....	32
5. MÉTODOS .....	36
5.1 Coorte das Universidades MinEiras: Projeto CUME .....	36
5.2 População de estudo .....	37
5.3 Coleta de dados .....	38
5.4 Variáveis de interesse .....	38
5.4.1 Obesidade .....	38
5.4.2 Trajetória do peso .....	39
5.4.3 Depressão .....	39
5.4.4 Alimentos ultraprocessados .....	40
5.5 Outras variáveis .....	42
5.7 Análises estatísticas.....	44
6. RESULTADOS .....	46
6.1 Artigo 1 – Fator de impacto 6.6 .....	46
Publicado .....	46
6.2 Artigo 2.....	67
6.3. Artigo 3 – Submetido no British Journal of Nutrition – Chamada para edição especial sobre nutrição e saúde mental. Fator de impacto: 3.6 .....	85
7.0 CONCLUSÕES FINAIS.....	103
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	104

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade, atualmente, é considerada um importante problema de saúde pública, devido ao seu impacto adverso na saúde dos indivíduos (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2021b), além ser a doença cuja frequência mais aumentou desde 1990. Atualmente, tem-se falado, inclusive, sobre a transição da obesidade, uma vez que é utilizada para descrever tendências em importantes desfechos de saúde. A prevalência mundial de excesso de peso atualmente é de 38% e aumentou 1,8% desde 2017, com projeção de aumentar mais 2,8% até 2035 (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023). Em relação a obesidade no Brasil, a prevalência é de 19,8% com maior ocorrência entre as mulheres (20,7%) do que em homens (18,7%) (ABESO, 2023).

Por sua vez, a depressão é definida como um distúrbio afetivo, caracterizado por humor deprimido e apático e, que assim como a obesidade, cresce exponencialmente a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a). Hoje, estima-se que a prevalência mundial seja de 5%, além de ser considerado o transtorno de humor mais associado à mortalidade (IVERSEN *et al.*, 2016). No Brasil, a prevalência é de 7,6%, o que o coloca em primeiro lugar, dentre os países da América Latina, quanto à prevalência de depressão (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b). A Coorte de Universidades Mineiras (estudo CUME), por sua vez, apresenta uma prevalência muito superior à nacional, cuja frequência é de 12% (GOMES DOMINGOS *et al.*, 2018). Além disso, é comum observar situações em que indivíduos apresentam concomitantemente as duas doenças, sugerindo que a presença de uma, aumenta o risco de desenvolver a outra (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2023).

Desse modo, há evidências da bidirecionalidade entre essas doenças, cuja presença da obesidade pode predispor o indivíduo a desenvolver a depressão e vice-versa (CHEN *et al.*, 2023). Alguns mecanismos como inflamação e estresse oxidativo, além dos fatores comportamentais como prática de exercício físico, tabagismo e consumo alimentar podem ajudar a explicar essa associação. No entanto, quando se trata da manifestação de doenças multifatoriais, é desafiador inferir causa e efeito, já que é provável que vários processos fisiológicos, psicológicos e sociais estejam envolvidos na gênese da obesidade e depressão (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017; MARX *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o consumo frequente de alimentos ultraprocessados (UPP) tem sido discutido e colocado como um dos principais responsáveis da epidemia da obesidade, já que apresentam alta palatabilidade, alta densidade calórica e praticidade (CHANTAL *et al.*, 2018). Ademais, os UPP têm sido associados ao desenvolvimento de diversos agravos clínicos, como risco cardiometabólico (SILVA MENEGUELLI *et al.*, 2020), hipertensão arterial (REZENDE-ALVES *et al.*, 2021) e diabetes (LLAVERO-VALERO *et al.*, 2021). Ainda, alimentos com essas características podem ativar o sistema dopaminérgico de recompensa, que irá contribuir para aumento da ingestão e, assim, desencadear um desequilíbrio da liberação de neurotransmissores reguladores do humor (BAIK, 2020).

Apesar de os UPP estarem sendo amplamente estudados, ainda são raros os estudos que exploram a sua associação com a manifestação da depressão longitudinalmente. Além disso, a relação entre obesidade e depressão parece ser bidirecional, e uma melhor compreensão das suas inter-relações e possíveis mediadores só poderá ocorrer através de análises longitudinais, que ainda são também escassas na literatura.

## **2. HIPÓTESE**

De acordo com a problemática exposta, a hipótese deste trabalho é de que o maior consumo de alimentos UPP está associado trajetória de maior IMC e a incidência de depressão entre os participantes da coorte CUME. Ademais, acreditamos que exista uma bidirecionalidade entre obesidade e depressão, bem como atuação da depressão como mediadora nas inter-relações entre consumo de UPP e a incidência de obesidade.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a associação do consumo de UPP com a incidência de depressão e as trajetórias de IMC em participantes da Coorte de Universidades Mineiras (CUME).

### 3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o consumo de UPP como fator preditor independente para a incidência de depressão (Artigo 1).
- Avaliar a associação entre o consumo de UPP e trajetórias de IMC em seis anos de seguimento da coorte (Artigo 2).
- Investigar a presença de bidirecionalidade na relação entre obesidade e depressão (Artigo 3).

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de gordura corporal, de etiologia multifatorial, que vem aumentando exponencialmente a cada ano, sobrecarregando o sistema econômico e de saúde em diversos países (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023). Nesse sentido, os custos diretos e indiretos exigem, cada vez mais, investimento financeiro do governo para a prevenção e o tratamento da obesidade, bem como das doenças associadas à mesma, como diabetes, hipertensão, dislipidemias e doença hepática não alcoólica (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023).

Assim, em estudo de projeção da obesidade, realizado com mais de seis milhões de pessoas em todo o mundo, mostrou que em 2030, 89% dos homens e 85% das mulheres no mundo estarão com excesso de peso. Isso, implicará no aumento das doenças coronarianas em 97% e de câncer em até 61% (WARD *et al.*, 2019). Ademais, para cada aumento de cinco unidades no índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m<sup>2</sup>, a mortalidade geral aumenta em 29%, a vascular em 41% e a relacionada com o diabetes melito (DM) em 210% (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2021b). No Brasil, os dados divulgados pelo sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) em 2021, mostraram que a obesidade foi a doença que mais aumentou desde o VIGITEL realizado em 2006. Atualmente, a prevalência de obesidade (IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) é de 19,8%, o que representa, aproximadamente, 3,6 milhões de brasileiros. Além disso, a obesidade dobrou entre jovens de 18 a 24 anos de idade, para ambos os sexos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA

DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022). No que diz respeito ao estudo CUME, a prevalência de obesidade na linha de base foi de 13% em 2016 e, proporcionalmente, mais frequente entre o sexo masculino (GOMES-DOMINGOS *et al.*, 2018).

Diante disso, um dos maiores desafios da saúde pública atualmente é reduzir a prevalência de obesidade e de suas complicações associadas. Ainda assim, algumas pesquisas mostram que a redução do peso, mesmo quando a classificação do IMC não se altera, impacta na redução do risco de complicações metabólicas (DAMBHAMILLER *et al.*, 2020), melhora de padrões bioquímicos (CLIFTON, 2019), físicos (MOHORKO *et al.*, 2019) e psicológicos (FELSKE *et al.*, 2021).

#### 4.1.1 Trajetória do peso corporal

A trajetória do peso consiste nas flutuações de peso corporal de um indivíduo ao longo do tempo. Recentemente, tem sido utilizado como um marcador prognóstico para mortalidade em indivíduos com alto risco cardiovascular, no entanto, poucos estudos exploraram esse desfecho em humanos com peso adequado e saudável ou com doenças crônicas (OH *et al.*, 2018).

Por sua vez, a manutenção do peso, de acordo com alguns cientistas, acontece quando o peso corporal, ao longo de 12 meses, não altera mais ou menos que 5% (BELLICHA *et al.*, 2021). Desse modo, em indivíduos com peso estável e, mesmo naqueles com o IMC maior que 30m<sup>2</sup>/kg, as alterações fisiopatológicas decorrentes do excesso de peso não totalmente evidentes, uma vez que o corpo não precisou se adaptar metabolicamente de forma aguda (ROOKS, M.G AND GARRETT, W.S, 2017).

No que tange à trajetória de peso, a perda de peso também pode ocorrer, sendo essa intencional ou não. A perda de peso intencional está relacionada mudanças do estilo de vida, como prática de atividade física, melhora da qualidade da dieta e um planejamento para perda de peso saudável no decorrer do tempo (BELLICHA *et al.*, 2021). Enquanto a perda de peso não intencionada está associada ao estabelecimento de alguma doença, como câncer (HENDIFAR *et al.*, 2019) e depressão (MA *et al.*, 2019). Quando se refere à perda de peso de cunho patológico, a probabilidade de trazer consequências negativas, como anemia, fraqueza, deficiência de vitaminas e minerais, é alta (NAUCK; MEIER, 2018). Um estudo de revisão demonstrou que mesmo perdas de peso modestas (5-10%) em pacientes

portadores de obesidade, foram associadas a benefícios à saúde e qualidade de vida (RYAN; YOCKEY, 2018), pois se sentiam com mais disposição, melhora da autoestima e redução das concentrações de marcadores bioquímicos associados ao risco de doenças crônicas. Além disso, esses apresentaram aumento da expressão e liberação da adiponectina, redução das concentrações de LDL-c, aumento do HDL-c, redução da adipogênese e redução de adipocinas pró-inflamatórias (VAN BAAK; MARIMAN, 2019).

Ainda, quando se trata de flutuação do peso, essa alteração também pode ocorrer de modo a levar o indivíduo a adquirir peso. Assim, esse o aumento de peso seguindo o percentual de 5 a 10%, de acordo com alguns autores, é capaz de modificar os marcadores bioquímicos, bem como instaurar complicações metabólicas. Um estudo prospectivo, de nove anos de acompanhamento, com coreanos adultos, mostrou que o grupo de ganho de peso maior que 5% teve um risco duas vezes maior de Síndrome Metabólica (SM), quando comparados ao grupo sem ganho de peso (KIM *et al.*, 2021). Outro estudo prospectivo que acompanhou 4.192 americanos adultos de 1985 a 2001, observou que os participantes com ganho de peso maior que 5% apresentaram risco 23% maior de desenvolver SM, do que os participantes sem ganho de peso (CARNETHON *et al.*, 2004).

À vista disso, o ganho de peso pode ocorrer por diversos fatores, como desordens hormonais e ao metabolismo, uso crônico de glicocorticoides ou devido à mudança do estilo de vida e consumo alimentar. Exceto o fato de o ganho de peso ter ocorrido por alguma intervenção medicamentosa ou algum processo fisiopatológico, o balanço energético positivo, proveniente do consumo alimentar excessivo e atividade física reduzida é um dos principais motivos associados ao ganho de peso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

Contudo, vale ressaltar que a fisiopatologia da obesidade envolve alterações anatômicas e, como consequência da expansão do tecido adiposo, alterações metabólicas. A principal causa da adiposidade está associada ao balanço energético positivo, que ocorre lentamente ao longo do tempo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Desse modo, a energia extra consumida, se acumula no tecido adiposo, músculo esquelético, fígado e outros tecidos, sob a forma de triglicerídeos. Os adipócitos, por sua vez, produzem as adipocinas, em que a quantidade e o efeito estão positivamente associados ao volume desse tecido, ou

seja, quanto maior o número de adipócitos, mais adipocinas serão sintetizadas e liberadas. Nesse sentido, essa condição poderá progredir e acarretar um processo inflamatório de baixo grau, também conhecida como inflamação subclínica (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017).

Diante disso, é perceptível que o ganho de peso pode acarretar diversas complicações à saúde. Assim, uma vez que o ganho de peso ocorre, principalmente, por meio do consumo energético excessivo, se faz necessário explorar a contribuição de determinados alimentos, essencialmente os de maior densidade energética, para o ganho de peso.

#### 4.1.2 Fatores comportamentais na obesidade

Alguns aspectos comportamentais, como prática de exercício físico, hábitos alimentares, consumo de bebidas alcoólicas e duração do sono podem impactar de forma importante sobre o desenvolvimento da obesidade (LEAL, A.C.G *et al.*, 2020). No entanto, é um desafio inferir questões comportamentais de causa e efeito, já que esses fatores interagem entre si de forma complexa (WANDERLEY; FERREIRA, 2010). Porém, o sedentarismo pode induzir o ganho de peso através da redução do gasto energético total ou, até mesmo, do desequilíbrio da liberação de hormônios reguladores do apetite. Ainda, a síntese e liberação de dopamina e serotonina podem diminuir, e isso acarretar a ativação do sistema de recompensa cerebral. A partir desse momento, haverá maior consumo de alimentos altamente palatáveis, que geram a sensação de conforto e bem-estar, podendo ocasionar um superavit calórico (ADELA HRUBY, 2015; KANDOLA; STUBBS, 2020). Visto a importância pra prática do exercício físico, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) divulgou que 40,3% dos brasileiros adultos são insuficientemente ativos, ou seja, não praticaram atividade física ou praticaram por menos do que 150 minutos por semana, contrariando as diretrizes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a).

Ademais, os hábitos alimentares impactam de modo a contribuir para o desenvolvimento da obesidade. Uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde (MS) quanto a situação alimentar e nutricional do Brasil, mostrou que 35% dos entrevistados consumiram biscoito recheado, doces ou guloseimas ao menos 24 horas antes da entrevista. Já o consumo de macarrão instantâneo, salgadinhos de

pacote ou biscoitos salgados se fez presente em 33% dos entrevistados. Ainda, o consumo de bebidas adoçadas, como refrigerantes e sucos artificiais foi consumido por 58% dos homens entrevistados (BRASIL, 2020). Esses alimentos apresentam menor potencial de saciedade e maior resposta glicêmica (FARDET, 2016), podem alterar os padrões alimentares, promovendo a substituição de uma refeição para lanches rápidos (LOUZADA *et al.*, 2015), além de induzir uma alimentação rápida e desatenta, interferindo nos mecanismos digestivos e neurais que sinalizam fome e saciedade, podendo, dessa forma, levar ao consumo excessivo (POPKIN, 2017).

Ainda, o consumo de bebidas alcóolicas também pode impactar na gênese da obesidade, uma vez que o valor calórico de 1g de álcool equivale a 7kcal, valor superior a carboidratos e proteínas (POLI *et al.*, 2013). Além disso, a capacidade de saciedade do álcool é baixa, podendo contribuir, desse modo, para o consumo excessivo e consequente ganho de peso (TRAVERSY; CHAPUT, 2015). Uma metanálise reuniu estudos que, somados, totalizaram mais de dois milhões de pessoas. Esse estudo investigou a associação entre o consumo de álcool, o IMC e a incidência de diabetes mellitus. Os resultados mostraram que as mulheres com consumo de álcool superior a 16g/dia apresentaram maior IMC e risco de desenvolver diabetes ao longo do tempo (ÅBERG *et al.*, 2023)

Outro fator que pode influenciar no aumento do peso é a qualidade do sono, uma vez que é durante o sono que alguns hormônios essenciais para o balanço energético são sintetizados (HANSSON *et al.*, 2014). Desse modo, uma pesquisa realizada com homens adultos com peso saudável, avaliou o impacto da duração do sono sobre os hormônios reguladores do apetite (leptina e grelina). Foi, então, observado que as concentrações de grelina aumentaram em 28% e de leptina reduziram em 18% entre os participantes que dormiam 4 horas por noite, quando comparados aos que dormiam 10 horas (SPIEGEL *et al.*, 2004) . Ainda, nesse mesmo estudo, a sensação de fome e apetite foram autorrelatadas e aumentaram 24% e 23%, respectivamente, bem como a vontade de consumir alimentos densos em calorias e ricos em carboidratos simples, cujo aumento variou entre 33 e 45% (SPIEGEL *et al.*, 2004). Além disso, também foi observado que a privação de sono pode acarretar no aumento de 300 a 550 kcal/dia (ST-ONGE, 2017).

Contudo, é importante ressaltar que a obesidade é um estado de saúde preocupante, cujo diversos fatores de risco podem inter-relacionar-se de maneira

complexa e contribuir para o ganho de peso. Além disso, existem questões culturais e econômica que também podem impactar de algum modo sobre a obesidade, no entanto, essas questões não serão detalhadas nesse trabalho.

#### 4.2 Depressão

A depressão é definida como um transtorno mental comum e caracterizada por um humor deprimido, tristeza persistente e falta de interesse ou prazer em atividades anteriormente gratificantes ou agradáveis, por ao menos duas semanas. Essa também pode apresentar sintomas de ansiedade, que perturbam o sono e o apetite, além de sentimento de culpa ou baixa autoestima, redução da concentração e até mesmo sintomas medicamente inexplicáveis, podendo levar ao suicídio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Atualmente, cerca de 5,0% da população mundial – aproximadamente 280 milhões de pessoas, possui diagnóstico de depressão, sendo mais comum entre mulheres (3,2%) que em homens (2,8%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) publicada em 2023, mostrou uma prevalência para depressão de 7,6%, sendo mais comum nas regiões brasileiras Sul (12,6%) e Sudeste (8,4%), nas áreas urbanas (8,0%) e também entre mulheres (10,9% vs. 3,9%) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Ainda, a prevalência de depressão entre os participantes da CUME, composta por, predominantemente adultos com alta escolaridade, é de 12,8%, ou seja, superior à estimada para população brasileira (GOMES DOMINGOS *et al.*, 2018). Em um artigo desse trabalho já publicado foi identificada uma incidência de depressão 9,56% em 2.572 participantes avaliados (LEAL, A. C. G, *et al.*, 2023). Essa frequência elevada pode ser devido ao estilo de vida contemporâneo dos participantes, caracterizado por uma rotina de trabalho exaustiva, inatividade física, abuso de álcool e alimentação não saudável, apesar do aumento do acesso a informações e serviços de saúde (SANTOS *et al.*, 2021).

O diagnóstico é realizado pelo psicólogo ou psiquiatra de acordo com os critérios de inclusão (sintomas) descritos no Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, do inglês: “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”, também conhecido como DSM, cuja edição mais atual é a quinta (DSM-5). O quadro 1 apresenta os tipos de depressão e os sintomas para avaliação. Além

da análise dos critérios de inclusão, também é indicada avaliação física e psicológica do indivíduo, para um diagnóstico mais preciso (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Quadro 1 – Critérios para diagnóstico de depressão de acordo com o DSM-5

<b>Tipo de depressão</b>	<b>Nº de sintomas</b>	<b>Período</b>	<b>Sintomas</b>
Depressão menor	2 a 3 sintomas + anedonia*	14 a 21 dias	Sentimento de tristeza profunda, humor deprimido, anedonia, sensação de inutilidade, culpa excessiva, dificuldade de concentração, distúrbios do sono (insônia ou hipersonia), perda de energia, perda ou ganho de peso sem estar fazendo dieta, agitação ou retardo psicomotor, ideias recorrentes de morte ou suicídio.
Depressão persistente (distímia)	2 a 4 sintomas	24 meses ou mais	
Depressão maior	5 ou mais sintomas + humor deprimido ou anedonia	14 dias ou mais	

\*Anedonia é caracterizada pela incapacidade de uma pessoa sentir prazer ou se motivar para realizar atividades que antes eram prazerosas.

O tratamento, por sua vez, compreende três pilares importantes para reduzir o risco de recidivas: 1 – medicamentoso, que é subdividido em três fases, 2 – a psicoterapia e 3 – mudança do estilo de vida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O quadro 2 detalha os três pilares para o tratamento da depressão.

Quadro 2 – Recomendação para o tratamento da depressão de acordo com DSM-V

<b>Fundamentos</b>	<b>Indicações</b>
Medicamentoso	Fase I – prescrição do medicamento antidepressivo por 6 a 12 semanas ou até a remissão dos sintomas

	Fase II – Prosseguir com o uso de medicamentos antidepressivos por 4 a 12 meses após a remissão dos sintomas Fase III – A critério médico.
Psicoterápico	Acompanhamento com psicólogo por, pelo menos, 12 meses a partir do diagnóstico
Mudança do estilo de vida	Orientado inicialmente por um psicólogo ou médico psiquiatra, cujo objetivo é reduzir a exposição a fatores de risco da depressão

A fase II, também chamada de fase de continuidade, é importante, porque a descontinuação prematura do antidepressivo aumenta o risco de recidiva em até 40%. Já a fase III ou fase de manutenção é indicada para indivíduos diagnosticados com depressão maior e que já apresentaram dois ou três episódios ao longo da vida, ou ainda, para aqueles que manifestaram os sintomas antes dos 20 anos de idade (SENA, 2014). Assim, o tratamento abrangendo os três pilares é mais eficaz, uma vez que o quadro de sintomas reduz com mais rapidez e a chance de recidiva é reduzido (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Ainda, durante o tratamento a mudança de estilo de vida, inicialmente, é orientado por um profissional capacitado para atuar na saúde mental, no entanto, este pode encaminhar para os demais profissionais de saúde, como educador físico e nutricionista, que vão contribuir de forma mais fundamentada para melhora da qualidade de vida. Desse modo, nos últimos anos algumas pesquisas estão voltadas a avaliar a associação entre depressão e alguns fatores de risco comportamentais, como a qualidade da alimentação (MOLENDIJK *et al.*, 2018), prática de exercício físico (HILES *et al.*, 2017), consumo excessivo de álcool e drogas (BASTAKI, 2005), bem como a duração do sono (LI *et al.*, 2016).

#### 4.2.1 Fatores comportamentais na depressão

A depressão possui etiologia multifatorial, na qual mecanismos genéticos, neurológicos, hormonais e neuroendócrinos parecem desempenhar um papel no desenvolvimento da depressão. Alguns desses mecanismos são influenciados por fatores comportamentais como alimentação, prática de exercício físico, qualidade do

sono ou, através de estressores e redução da capacidade de regulação emocional. Por exemplo, situações de estresse como: experiências negativas e repentinas (luto, descoberta de uma doença grave), estresse crônico e exposição infantil às adversidades (violência sexual, abuso psicológico) (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2010). Assim, a inadequação de um ou mais fatores de risco, pode influenciar no aumento da chance em desenvolver depressão (GABRIEL *et al.*, 2020).

Desse modo, uma alimentação com baixa qualidade nutricional também pode influenciar no risco aumentado para depressão, uma vez que para produção de neurotransmissores responsáveis pela regulação do humor é necessária uma quantidade suficiente de nutrientes. Por exemplo, o triptofano que é o principal substrato para síntese de serotonina; tirosina que é convertido em dopamina; piridoxina que é utilizada para produção de glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA); colina para produção de acetilcolina, entre outros (LOPRESTI; HOOD; DRUMMOND, 2013).

Assim, as características alimentares contribuem de forma significativa para o desenvolvimento ou não da depressão. Uma meta-análise que reuniu 21 estudos e 117.229 participantes, avaliou a associação do padrão alimentar com o risco de depressão. Os resultados mostraram que àqueles que dispunham de uma alimentação com características ocidentais, ou seja, com contribuição importante de carnes vermelhas e processadas, grãos refinados e doces e baixa ingestão de frutas e hortaliças, apresentaram maior risco de desenvolver depressão, quando comparados aos de consumo mais baixo (LI *et al.*, 2017). Isso pode ser devido ao baixo consumo de alimentos fontes de nutrientes, associado ao aparecimento de uma inflamação subclínica, aumento do estresse oxidativo oriundo do excesso alimentar de produtos ultraprocessados e desequilíbrio do microbioma intestinal (MOLENDIJK *et al.*, 2018). Além disso, também é possível existir uma relação inversa, a qual a depressão pode levar a modificação dos hábitos alimentares (PAGLIAI *et al.*, 2021). Uma vez que a depressão acomete o humor e o indivíduo reduz sua capacidade de satisfação, o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados que são práticos, hiper-palatáveis e de baixo custo, pode vir a ser uma opção de alimentos para essas pessoas (Monteiro, C.A. *et al.*, 2016). Além do fato desses alimentos serem capazes de estimular áreas no cérebro responsáveis por prazer e recompensa, o que apoia o aumento do consumo desse tipo de alimento (KELLY *et al.*, 2022).

No que tange à associação da prática de exercício físico com o desenvolvimento da depressão, foi mostrado que a prática regular, conforme preconizada pela OMS -de 150 minutos semanais- age como um fator protetivo para depressão (SCHUCH; STUBBS, 2019). Além disso, uma meta-análise de estudos prospectivos avaliou a dose-resposta entre exercício físico e depressão incidente em mais de dois milhões de adultos. Os resultados mostraram que acumular um volume de exercício equivalente a 2,5 horas de caminhada rápida por semana foi associado a um risco 25% menor de depressão e, com metade dessa dose, o risco foi 18% menor em comparação com nenhuma atividade (PEARCE *et al.*, 2022). Diante disso, o mecanismo mais aceito que pode explicar tal feito, envolve, principalmente, a ação anti-inflamatória proveniente da contração muscular realizada durante o exercício e, assim, haverá a modulação de vias inflamatórias e do estresse oxidativo, que contribuirá para redução da gravidade dos sintomas ou prevenção da depressão (KANDOLA; STUBBS, 2020). Ainda, o aumento de triptofano livre no plasma, bem como aumento da síntese e liberação de serotonina, dopamina e endorfina também agem modulando o humor (KANDOLA; STUBBS, 2020; RUIZ-ESTIGARRIBIA *et al.*, 2019).

Além da alimentação e da prática de exercício físico regular, outro fator que pode contribuir para o desenvolvimento da depressão é a qualidade do sono. Diante disso, a recomendação da duração do sono para adultos saudáveis, de acordo com a Academia Americana de Medicina do sono (AAMS) e da Sociedade de Pesquisa do Sono (SPS) é de 7 a 9 horas (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020). Esse tempo permite a consolidação da memória, funcionamento adequado do sistema neuroendócrino, descanso, foco, reparação muscular e demais mecanismos fisiológicos (WATSON *et al.*, 2015). Em relação a privação de sono e a incidência de depressão, uma meta-análise com 34 estudos prospectivos avaliou a associação entre insônia e o risco de depressão em 172.077 indivíduos e encontrou que os participantes com insônia, em comparação com aqueles sem insônia, apresentaram mais que o dobro do risco de desenvolver depressão (LI *et al.*, 2016).

Não obstante, o consumo excessivo de álcool também implica sobre o aumento das chances de depressão, uma vez que o etanol ultrapassa a barreira hematoencefálica (BHE) e entra em contato com algumas regiões cerebrais, como o Núcleo de Accumbens (NAC). O NAC apresenta função límbico-motora e tem um

papel central nos circuitos de recompensa cerebral, além de funções emocionais, motivacionais e psicomotoras (JI *et al.*, 2017). Assim, o sistema de recompensa é ativado e a liberação de dopamina acontece, bem como a sensação de prazer e bem estar. Nesse sentido, quando ocorre privação da ingestão do álcool, o organismo retorna ao seu funcionamento normal, a concentração de dopamina reduz e os sintomas depressivos se manifestam (CANNIZZARO *et al.*, 2019). Em um estudo prospectivo realizado com 5.087 adultos suecos, aqueles que relataram consumo de quinze ou mais *drinks* por semana apresentaram uma razão de risco oito vezes maior, quando comparado aos de consumo leve (menos de sete *drinks* por semana) (GÉMES *et al.*, 2019). No projeto CUME, por sua vez, a prevalência de consumo alcoólico excessivo, definido por *binge drink*, corresponde ao consumo de 4 doses ou mais em uma mesma ocasião se mulheres ou 5 doses ou mais para homens, foi de 41,3% em 2,909 participantes avaliados (SOUZA E SOUZA *et al.*, 2020).

Contudo, é visível quão complexa é a causa da depressão, principalmente se houver exposição a vários fatores de risco. Desse modo, estudos longitudinais podem ser úteis para observação mais detalhada de todos esses fatores, bem como identificação de outras questões que podem fazer a diferença na prevalência e incidência dessas doenças.

#### 4.3 Alimentos ultraprocessados (UPP)

NOVA é a classificação proposta por Monteiro e seus colaboradores (2016) que categoriza os alimentos de acordo com o grau de processamento aplicado em sua produção. Atualmente, essa tem sido utilizada por diversos grupos de pesquisas em todo o mundo (ADJIBADE *et al.*, 2019; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019). Geralmente, os objetivos mais comuns em se utilizar esse novo sistema de classificação alimentar são: avaliar os hábitos alimentares de uma população específica (ENES; CAMARGO; JUSTINO, 2019); observar mudanças ao longo do tempo em padrões alimentares (MARTINS *et al.*, 2013); associar o consumo de alimentos de acordo com o grau de processamento com o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (REZENDE-ALVES *et al.*, 2021; MENEGUELLI *et al.*, 2020) e outros.

Nessa classificação, os alimentos estão divididos em quatro grupos: alimentos in natura ou minimamente processados (grupo 1), ingredientes culinários processados

(grupo 2), alimentos processados (grupo 3) e alimentos ultraprocessados (UPP) (grupo 4) (MONTEIRO *et al.*, 2010), como mostra Quadro 1.

Quadro 3 - Grupos de alimentos de acordo com grau de processamento

Grupos	Definição e alimentos	Considerações
Grupo 1: Alimentos considerados in natura	<p><i>Constituem as partes comestíveis de plantas ou animais</i></p> <p>Legumes, verduras, frutas, tubérculos, arroz, milho, trigo e outros cereais, leguminosas, cogumelos, frutas secas, sucos de frutas e sucos de frutas pasteurizados e sem adição de açúcar ou outras substâncias ou aditivos, oleaginosas, especiarias, peixes, iogurte (sem adição de açúcar ou outra substância); ovos; chá, café.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem ser submetidos a pequenos procedimentos como secagem, moagem e fermentação, para prolongar a duração, preservar ou melhorar a qualidade nutricional. Podem sofrer pequenas modificações, mas que não implicam em perdas nutricionais</li> <li>• Podem ser adicionados aditivos químicos com objetivo de preservar as propriedades nutricionais originais do alimento (ex: antioxidante e estabilizantes).</li> </ul>
Grupo 2: Ingredientes alimentares	<p><i>Constituem substâncias extraídas diretamente de alimentos do grupo 1 ou da natureza e consumidas como itens de preparações culinárias</i></p> <p>Sal de cozinha, açúcar, melado, rapadura, óleos vegetais, azeite, banha, manteiga, creme de leite, amido e vinagre</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem conter aditivos para preservar suas propriedades originais, como antioxidantes usados em óleos vegetais e antieméticos usados no sal de cozinha.</li> </ul>
Grupo 3: Alimentos processados	<p><i>Inclui produtos fabricados com a adição de sal ou açúcar ou outra substância do grupo 2, a um alimento do grupo 1, sendo em sua maioria produtos com dois ou três ingredientes.</i></p> <p>Conservas de hortaliças, cereais ou leguminosas, castanhas adicionadas de sal ou açúcar, carnes salgadas, peixe conservado em óleo ou água e sal, frutas em calda, queijos e pães</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processamento após a fabricação é para aumentar a duração de alimentos in natura ou minimamente processados ou modificar seu sabor.</li> </ul>
Grupo 4: Alimentos ultraprocessados	<p><i>Formulações industriais feitas geralmente com cinco ou mais ingredientes de uso indústria</i></p> <p>Refrigerantes, sorvetes, chocolates, balas e guloseimas em geral; pães de forma; pães doces, biscoitos, bolos e misturas para bolo; 'cereais matinais', maioneses e outros molhos prontos; fórmulas infantis e de seguimento e outros produtos para bebês; extratos de carne de frango empanados do tipo nuggets, salsicha, hambúrguer e outros produtos de carne reconstituída,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Submetidos a processos industriais que não podem ser replicados no uso doméstico, como extrusão, moldagem ou algum tipo de pré processamento como fritura.</li> <li>• Apresentam validade prolongada, são acessíveis, atraentes e prontos para consumo ou para aquecer e, geralmente, são desbalanceados nutricionalmente</li> </ul>

A classificação NOVA tem sido adotada por muitos pesquisadores para avaliar diferentes determinantes de saúde de acordo com o grau de processamento. Algumas pesquisas já identificaram que consumo de UPP está associado a um risco aumentado para hipertensão (PAGLIAI *et al.*, 2021; REZENDE-ALVES *et al.*, 2021), doença cardiovascular (DA SILVA *et al.*, 2021; OSTFELD; ALLEN, 2021), diabetes tipo 2 (LEVY *et al.*, 2021; LLAVERO-VALERO *et al.*, 2021; MELLITUS *et al.*, 2022), síndrome metabólica (MARTÍNEZ STEELE *et al.*, 2019), câncer geral (FIOLET *et al.*, 2018; MONGE; LAJOUS, 2018), mortalidade por todas as causas (BLANCO-ROJO *et al.*, 2019; RICO-CAMPÀ *et al.*, 2019), obesidade (BESLAY *et al.*, 2020; CANHADA *et al.*, 2020; MORADI *et al.*, 2021) e depressão (GÓMEZ-DONOSO *et al.*, 2020).

Assim, como já mencionado, os UPP são formulações industriais que utilizam 5 ou mais ingredientes de uso exclusivo da indústria e que passam por processos de produção complexos e que, em sua maioria, exigem equipamento restrito ao ambiente residencial. Os ingredientes utilizados em sua produção são capazes de modificar textura, sabor, odor e aumentar a palatabilidade, o que dificulta interromper o consumo. Além disso, são densos em energia, com altas concentrações de gordura *trans* e saturada, amidos refinados, açúcares e sódio; pobres em proteínas, fibras alimentares e micronutrientes. Ainda, apresentam embalagens e propagandas atraentes que promovem o consumo excessivo, com validade longa e que não requer, em sua maioria, de refrigeração, podendo ser consumidos em qualquer lugar e qualquer hora (MONTEIRO *et al.*, 2018).

Desse modo, é importante mencionar e explorar a contribuição de alimentos industrializados, principalmente dos UPP na alimentação da população, uma vez que pode estar associado ao aumento da incidência de diversas doenças crônicas. Além disso, alguns estudiosos levantam a hipótese de que o aumento do consumo de UPP é um dos principais impulsionadores da epidemia de obesidade (POPKIN, 2017; ZOBEL *et al.*, 2016).

Por sua vez, os participantes do CUME possuem alto nível de escolaridade e renda per capita acima da média brasileira, dado que se assemelha ao perfil da população de maior consumo de UPP em outros países (GOMES DOMINGOS *et al.*,

2018; POTI *et al.*, 2018). Nos EUA, esses alimentos contribuem com 61-62% das calorias consumidas diariamente (POPKIN, 2017), no Canadá até 55% (MOUBARAC *et al.*, 2017) e na França a contribuição chega até 36% (CHANTAL *et al.*, 2018). Recentemente, foi publicado uma pesquisa do estudo CUME que mostrou que os participantes de maior consumo (contribuição energética de 61 a 92%) apresentaram risco 35% maior em desenvolver a hipertensão, quando comparados aos de menor consumo (15 a 40%). Esses resultados revelam a importância de explorar o consumo de UPP e outros desfechos dentre os participantes da coorte.

No decorrer dessa revisão de literatura, os possíveis mecanismos relacionados ao excesso de alimentos UPP e o ganho de peso serão descritos com mais detalhes, mas brevemente, os UPP por serem densos em energia com altas concentrações de gordura saturada e *trans*, açúcar e sódio, podem promover o consumo excessivo de energia devido à sua alta densidade energética, já que a regulação da ingestão de alimentos é controlada pelo volume consumido e não pelas calorias consumidas (ROUHANI *et al.*, 2016). Assim, pode haver uma alteração da resposta insulinêmica e promover o armazenamento excessivo de triacilgliceróis no tecido adiposo, bem como modificação do funcionamento normal dos centros cerebrais relacionados a recompensa, que por sua vez, pode promover o consumo excessivo desses alimentos (CARTER *et al.*, 2016).

#### 4.3.1 UPP e Obesidade

Até o momento, alguns estudos transversais têm demonstrado a associação entre um maior consumo de UPP e aumento da chance para o desenvolvimento da obesidade em diferentes grupos, tais como adultos (CANELLA *et al.*, 2014; MACHADO *et al.*, 2020; NARDOCCI *et al.*, 2019; RAUBER *et al.*, 2020, 2021), idosos (INSAUSTI *et al.*, 2020), crianças (KANELLOPOULOU *et al.*, 2021; KHANDPUR *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020) e indivíduos com risco cardiovascular (SILVA MENEGUELLI *et al.*, 2020). A tabela 1 detalha os estudos transversais envolvendo adultos, que é a população de interesse deste trabalho.

Tabela 1 – Estudos transversais que associaram o consumo de UPP e prevalência de obesidade (desfecho) em adultos

Autor/ Ano	População de estudo	Exposição	Medida de associação
Canella, et al. 2014	amostra representativa com 55.970 domicílios brasileiros	25 % do consumo calórico em UPP	OR = 3,72 IC 95% = 2.50; 4.92
Silva, et al, 2018	15.105 adultos brasileiros	22.7 % do consumo calórico em UPP	OR = 1,43 IC95% = 1.20 – 1.72
Nardocci, et al, 2019	19.363 adultos canadenses	45% do consumo calórico em UPP	OR = 1,32 IC 95% = 1,05-1,57
Nardocci, et al, 2020	13.608 adultos canadenses	32 % do consumo energético em UPP	OR = 1,31 IC 95%: 1,06 -1,60
Rauber, et al, 2020	6.143 adultos do Reino Unido	73% do consumo calórico em UPP	OR = 1,90 IC 95% = 1,39 -2,61
Machado, et al, 2020	7.411 adultos australianos	62% do consumo calórico em UPP	OR = 1,61 IC 95% 1,27- 2,04

IC: intervalo de confiança

A pesquisa também avançou em relação a associação do consumo de UPP e obesidade nos últimos anos. Uma meta-análise reuniu 43 estudos longitudinais, com mais de 800 mil participantes, para investigar a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o risco de doenças não transmissíveis, morbidade e mortalidade. Os resultados apontaram que o consumo de UPP foi associado ao aumento do risco de obesidade em 51% em indivíduos adultos (LANE *et al.*, 2021).

No Brasil, um estudo semelhante também foi realizado. A amostra compreendeu 11.827 participantes para avaliar a associação do consumo de alimentos UPP com ganho de peso e incidência da obesidade. O resultado mostrou que o percentual médio das calorias ingeridas provenientes dos UPP foi de 24,6% e se associou positivamente ao ganho de peso. Ainda, os participantes do quartil de maior consumo apresentaram 33% maior risco de ganho de peso, quando comparados aos participantes do quartil de menor consumo (CANHADA *et al.*, 2020).

Ainda, uma coorte francesa com 110.260 participantes adultos investigou a associação entre o consumo de UPP e o risco de sobrepeso e obesidade, bem como a mudança no IMC. Desse modo, o consumo acima de 21% das calorias provenientes da ingestão de UPP foi associada a um risco 22% maior para excesso de peso e 15% para obesidade, quando comparados ao menor quartil de consumo (BESLAY *et al.*, 2020).

Por sua vez, uma meta-análise de estudos observacionais também determinou a associação do consumo de ultraprocessados por adultos e o risco de desenvolvimento de sobrepeso e obesidade. A conclusão foi de que o consumo de UPP está associado a um risco aumentado tanto o sobrepeso, quanto para obesidade e ainda, um incremento de 10% de UPP aumentava o risco em 6% (MORADI *et al.*, 2021). A tabela 2 apresenta os principais resultados dos estudos longitudinais.

Tabela 2 – Estudos longitudinais que avaliaram a associação entre consumo entre UPP e incidência de sobrepeso e obesidade em adultos

Autor/ Ano	População de estudo e seguimento	Exposição	Desfecho	Medida de associação
Canhada, et al, 2019	Brasil: 11.827 adultos acompanhados por 3,8 anos	30,8% do consumo calórico em UPP	Sobrepeso e obesidade	RR = 1,20; IC 95% = 1.03 – 1.41 RR = 1,02; IC 95% = 0.85 – 1.21
Beslay, et al, 2020	França: 110.260 adultos acompanhados por 10 anos	21,1% do consumo calórico em UPP	Sobrepeso e obesidade	HR = 1,22; IC 95% = 1.13 – 1.31 HR = 1,15; IC 95% = 1.03 – 1.28
Rauber, et al, 2020	Reino Unido: 6.143 adultos acompanhados por 10 anos	73% do consumo calórico em UPP	Obesidade	HR = 1,6; IC 95% = 0.96 – 2.36 HR = 1,90; IC 95% = 1.39 – 2.61
Li & Shi, 2021	China: 12.451 adultos acompanhados por 14 anos	> 50g/ dia	Sobrepeso e obesidade	OR = 1,45; IC 95% = 1.21 – 1.74 OR = 1,35; IC 95% = 1.19 – 1.54
Morad, et al 2021	Espanha: 39.842 adultos acompanhados por 8 anos em média	De 22 a 35% do consumo calórico em UPP	Sobrepeso e obesidade	OR = 1,36; IC 95% = 1.14 – 1.63 OR = 1,55; IC 95% = 1.36 – 1.77

OR: Odds ratio – RR: Risco relativo – HR: *Hazard ratio*

Diante do exposto, muito se tem estudado para buscar esclarecer os mecanismos relacionados ao consumo de ultraprocessados e o desenvolvimento da obesidade. Por se tratar de uma doença multifatorial, com diferentes vias envolvidas, destaca-se a mais estudada e elucidada acerca dos processos inflamatórios (GOMEZ-SMITH *et al.*, 2016). Portanto, uma vez que os alimentos UPP contêm quantidades significativas de gorduras e açúcares simples, pode haver a indução da liberação de mediadores pró-inflamatórios como proteína C-reativa, interleucina-6, além de aumentarem a expressão do fator de necrose tumoral (TNF), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e resistina (OTA, 2014).

Além disso, outra característica dos UPP é a densidade calórica e alta palatabilidade, o que pode contribuir para o balanço energético positivo. Isso, potencialmente, aumenta a adiposidade através da hiperplasia e hipertrofia das células adiposas, que por sua vez, estabelece um estado de hipóxia local, em que a vascularização é minimizada. Nesse sentido, com o objetivo de aumentar a circulação de oxigênio no tecido, é iniciado um processo inflamatório subclínico, em que ocorre a infiltração de macrófagos, levando a superprodução de mediadores pró-inflamatórios. Esse cenário, se persistente, poderá se propagar e causar uma inflamação sistêmica, que está associada ao desenvolvimento de comorbidades (ELLULU *et al.*, 2016; OTA, 2014).

Contudo, essas informações se somam à crescente evidência de que o consumo de alimentos UPP está associado ao aumento do risco de obesidade e apoiam o papel potencial desses alimentos na contribuição para o desenvolvimento da obesidade.

#### 4.3.2 UPP e Depressão

A má qualidade da dieta, mediante avaliação de índices de qualidade da dieta ou análises de padrões alimentares, está bem estabelecida como um fator de risco para depressão (QUIRK *et al.*, 2013; RUIZ-CANELA *et al.*, 2015; SILVEIRA *et al.*, 2019). Contudo, a análise dessa qualidade de acordo com o processamento de alimentos faz-se necessária, visto que os UPP, por exemplo, contêm altas concentrações de aditivos químicos de uso exclusivo da indústria alimentícia (MONTEIRO *et al.*, 2010). Esses, por sua vez, conferem sabor, aumentam o tempo de prateleira, mas em contrapartida são altamente prejudiciais à saúde e contribuem

para o desenvolvimento de doenças crônicas (LANE *et al.*, 2021). Desse modo, é importante estudar a associação desses alimentos para o surgimento de uma doença tão grave e que aumenta a cada ano.

Assim, associações transversais foram, recentemente, publicadas em uma meta-análise que incluiu 15.555 indivíduos. Os resultados mostram que o maior consumo de alimentos ultraprocessados se associou a 44% mais chances de manifestar sintomas depressivos (ZAHEDI *et al.*, 2022). Já em relação a estudos longitudinais, atualmente, apenas três grupos de pesquisa buscaram entender melhor sobre a influência do consumo de UPP e o risco de depressão. A coorte espanhola *Seguimiento Universidad de Navarra* (SUN), investigou o consumo de ultraprocessados ao longo de 10 anos de 14.907 indivíduos e associou a incidência de depressão. Os resultados mostraram que o consumo superior a 489 g/d foi associado positivamente ao aumento da incidência de depressão, ou seja, o risco para o desenvolvimento da depressão para os indivíduos de maior consumo foi de 33% superior àqueles que consumiam menos que 119 g/dia (GÓMEZ-DONOSO *et al.*, 2020). Outra pesquisa prospectiva foi realizada com 26.730 franceses mostrou que o consumo médio de 23% da ingestão calórica diária proveniente de UPP aumenta em 13% o risco de depressão quando comparados aos que consomem, em média, 7% (ADJIBADE *et al.*, 2019). De forma semelhante, em pesquisa com 29.902 adultos estado-unidenses, de três ondas do estudo, concluiu-se que os sintomas depressivos estavam mais presentes nos participantes que consumiam 58% ou mais da ingestão calórica diária em UPP (ZHENG *et al.*, 2020).

Desse modo, por se tratar de uma doença complexa e alimentos com concentrações significativas de substâncias artificiais, não se sabe ao certo, bioquímica e fisiologicamente como essa associação ocorre. No entanto, alguns trabalhos mostram o efeito isolado de algumas dessas substâncias sobre a fisiologia. Assim, Quines *et al.* (2014) sugerem que a maior ingestão de adoçantes artificiais como aspartame e sacarina e de glutamato monossódico pode estar envolvida na desregulação da síntese e liberação de neurotransmissores que atuam na modulação do humor, como dopamina, norepinefrina e serotonina. Já alguns emulsificantes como carboximetilcelulose e polissorbatato-80 podem reduzir a diversidade microbiana intestinal, e, conseqüentemente, diminuir os ácidos graxos de cadeia curta, além de promover respostas inflamatórias (CHASSAING *et al.*, 2022). Ainda, a ingestão de

nanopartículas de dióxido de titânio, amplamente utilizadas em corantes alimentares, tem sido associada a maior concentração da IL-6 no plasma e no córtex cerebral, além de causar a destruição de neurônios dopaminérgicos e neuroinflamação em ratos (GRISSA *et al.*, 2016). Ademais, uma revisão recente sugeriu que a exposição perinatal ao Bisfenol A, um composto usado na produção de recipientes e embalagens plásticas para alimentos e bebidas, pode alterar a homeostase do sistema de neurotransmissores e favorecer o aparecimento de sintomas ansiosos e depressivos ao longo da vida (WIERSIELIS; SAMUELS; ROEPKE, 2020).

À vista disso, como citado, essas substâncias podem desencadear reações inflamatórias e de estresse oxidativo, que por sua vez, podem alcançar a barreira hematoencefálica e promover a alteração da permeabilidade da mesma, expondo, dessa maneira, o cérebro a substâncias neurotóxicas (BOK *et al.*, 2019). Por exemplo o TNF, uma citocina inflamatória e neurotóxica, que está associado a degeneração da bainha de mielina, bem como interferon- $\gamma$  e MCP-1 que podem atingir a massa branca e cinzenta do cérebro, alterando a fisiologia e a homeostase do órgão (PILLAI *et al.*, 2016). Portanto, essas reações podem implicar em alterações de humor, morte de neurônios e redução dos astrócitos (SMAGULA *et al.*, 2017).

Embora o desenvolvimento da depressão possa ser explicado, em parte, pelo consumo de UPP, a adiposidade, também apresenta alta associação com a depressão e, por isso, o consumo de UPP pode influenciar indiretamente na depressão. Dado que os UPP têm ter densidade energética relativamente alta em comparação com alimentos não ultraprocessados (MARTINS *et al.*, 2013), podem promover consumo excessivo e conseqüente excesso de ingestão energética devido aos seus atributos sensoriais (SMALL, DANA M, DIFELICEANTONIO, 2019) e alterar a sinalização intestino-cérebro (LANE *et al.*, 2021).

#### 4.4 Relação entre obesidade e depressão

Depressão e obesidade são condições comuns, com importantes implicações para a saúde pública, e podem ocorrer simultaneamente. Alguns estudos apontam que a relação entre essas condições é bidirecional, ou seja, a presença de uma aumenta o risco de desenvolver a outra (JANTARATNOTAI *et al.*, 2017).

Ao que se refere o estado de obesidade favorecendo a depressão, uma metanálise realizada nos Estados Unidos com dados longitudinais mostrou que a

obesidade aumenta o risco de depressão em 55% em americanos, enquanto o sobrepeso aumenta a incidência de depressão em 27% (LUPPINO *et al.*, 2010). No Brasil, um estudo acompanhou 2.977 indivíduos jovens com idade média de 18 anos por 4 anos, com o objetivo de explorar a associação entre adiposidade e transtorno depressivo. Os resultados revelaram que o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, bem como percentual de gordura e adiposidade central elevadas, aumentaram em 30, 60 e 50% as chances de depressão, respectivamente.

Milaneschi *et al.* (2019) identificaram alguns mecanismos que ligam essas duas condições e envolvem a desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), inflamação, estresse oxidativo e disfunção endócrina. Um trabalho experimental demonstrou que esse desbalanço no eixo HPA está relacionado ao consumo excessivo e crônico de gordura saturada, já que ratos adultos após 12 semanas se alimentando por uma dieta rica em gorduras saturadas, apresentaram comportamento depressivo, caracterizado por: maior imobilidade na tarefa de natação forçada e comportamento exploratório reduzido em labirinto (HRYHORCZUK; SHARMA; FULTON, 2013). Além da alteração funcional do eixo HPA, a adiposidade pode promover uma disfunção endócrina, aumentando a concentração de cortisol circulante, leptina e insulina, um fator de risco para resistência à insulina e aumento da inflamação (MORTON; SCHWARTZ, 2011).

Ademais, a via de maior evidência científica que liga a obesidade à depressão é a inflamatória, uma vez que a obesidade central estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), que, por sua vez, podem promover respostas neuroinflamatórias e, conseqüentemente, comportamento depressivo (LUPPINO *et al.*, 2010). Nesse sentido, a obesidade parece assumir um papel importante na gênese da depressão, uma vez que a adiposidade aumentada é fator de risco para liberação de compostos inflamatórios.

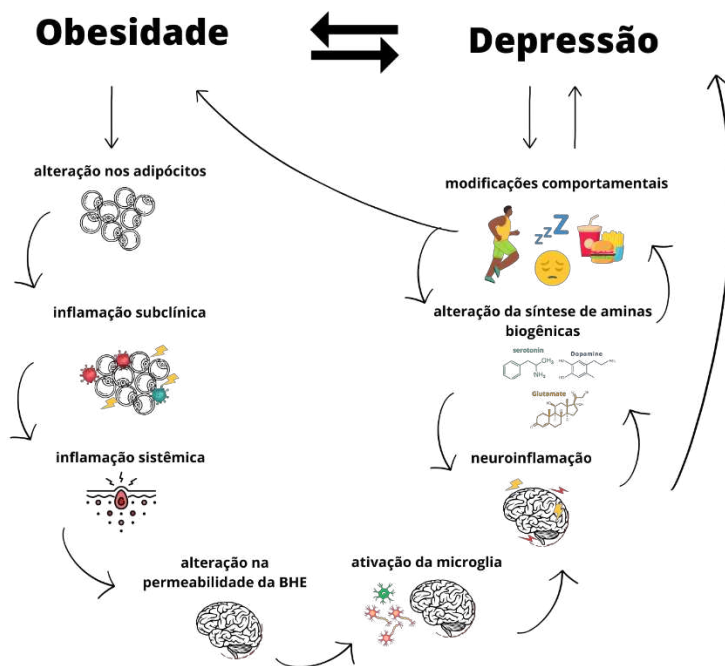
Por sua vez, a associação entre a depressão, como possível fator causal, e a obesidade é forte, embora ainda pouco explorada (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020; CHAE *et al.*, 2022; LUPPINO *et al.*, 2010) e de fisiopatologia complexa e pouco elucidada (MILANESCHI *et al.*, 2019). De modo geral, a depressão também é caracterizada por uma doença crônica e inflamatória (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021) e isso pode induzir mudanças comportamentais como sedentarismo (GOMES *et al.*, 2019), alteração na qualidade do sono (WANG *et al.*,

2015) e, inclusive, pode levar a alterações nos hábitos alimentares, ocasionando um aumento de alimentos UPP (PAGLIAI *et al.*, 2021). Esse conjunto de fatores pode induzir uma inflamação subclínica, visto que suas funções fisiológicas estão alteradas. Diferentemente da obesidade, a inflamação ocasionada pela depressão acontece de maneira mais acentuada no cérebro, embora também ocorra sistemicamente (TROUBAT *et al.*, 2021).

Destarte, como mencionado anteriormente, todas essas alterações fisiológicas ocasionadas pela obesidade e depressão irão promover um ambiente cerebral pró-inflamatório, de modo que a micróglia (célula de defesa do SNC) será ativada por meio da liberação de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) (FLESHNER, 2013). Isso poderá acarretar em uma alteração no funcionamento normal de algumas regiões cerebrais, de maneira que a expressão de receptores de glutamato aumente e resulte em uma hiperatividade neuronal, que por sua vez, acionará ainda mais o sistema imunológico (JIA; GAO; HU, 2021). Além disso, outra região que pode apresentar alteração no funcionamento é o hipotálamo que, dentre suas funções, é responsável pelo controle da fome e saciedade (KRIEGER *et al.*, 1968). Essa condição pode permitir uma resistência à leptina e que a sensação de fome se prolongue, fazendo com que o indivíduo consuma mais alimentos que o habitual. Como consequência, pode haver ganho moderado do peso e o início de um processo inflamatório sistêmico e subclínico. Concomitante à alteração homeostática do hipotálamo, a neuroinflamação pode promover aumento dos sintomas depressivos, através do excesso de substâncias excitatórias (cortisol, glutamato, acetilcolina) e redução dos neurotransmissores responsáveis pela sensação de tranquilidade e bem-estar (GABA, dopamina, endorfina e serotonina). Em resposta a isso, os centros de recompensa dopaminérgico e NAC são ativados, com o objetivo de aumentar essas substâncias que estão baixas e modular o humor. No entanto, essa tentativa pode modificar e alterar respostas comportamentais (BAIK, 2020), implicando, por exemplo, no excesso do consumo alimentar, principalmente, dos alimentos com alta palatabilidade, altas concentrações de açúcar e que, por isso, causam sensação de prazer imediata. Os UPP são exemplos desses alimentos (REZENDE-ALVES *et al.*, 2021). Contudo, a partir do desequilíbrio do centro de fome e saciedade e ativação do sistema de recompensa, decorrentes da neuroinflamação, pode-se estabelecer um quadro de hiperalimentação, que por sua vez, evolui para o

desenvolvimento da obesidade, bem como aumento da inflamação. Ou seja, no caso da depressão como mediadora da obesidade, parece haver um ciclo difícil de ser interrompido (Figura 1).

Figura 1 – Inter-relação entre obesidade e depressão



Fonte: Elaboração própria

Visto que a depressão pode afetar o peso corporal a partir de comportamento sedentário, abuso de álcool, qualidade do sono e da alteração do apetite, alguns estudos avaliaram a associação entre depressão e obesidade. Lasserre et al. (2014) observaram que a depressão em 3719 adultos estava fortemente associada (OR 3.75; 95% CI, 1.24-11.35) à obesidade e que a obesidade persistiu mesmo após a remissão dos sintomas depressivos. Ainda, uma meta-análise analisou nove estudos em que a depressão foi utilizada como preditora da obesidade e os resultados mostraram forte associação entre ambas doenças (OR 1.58; 95% CI, 1.33-1.87) (LUPPINO *et al.*, 2010).

Portanto, a depressão e obesidade parecem compartilhar mecanismos etiológicos, e, além disso, parece haver uma bidirecionalidade entre essas doenças. No entanto, são poucos os estudos longitudinais que avaliam a associação entre elas. Além disso, a depressão parece ter uma associação mais forte sobre o aparecimento da obesidade, do que o contrário. Desse modo, visto que a prevalência de depressão em participantes do projeto CUME é acima da nacional, este estudo permitirá não

apenas observar essa associação longitudinalmente, como também explorar e discutir potenciais mecanismos mediadores.

## 5. MÉTODOS

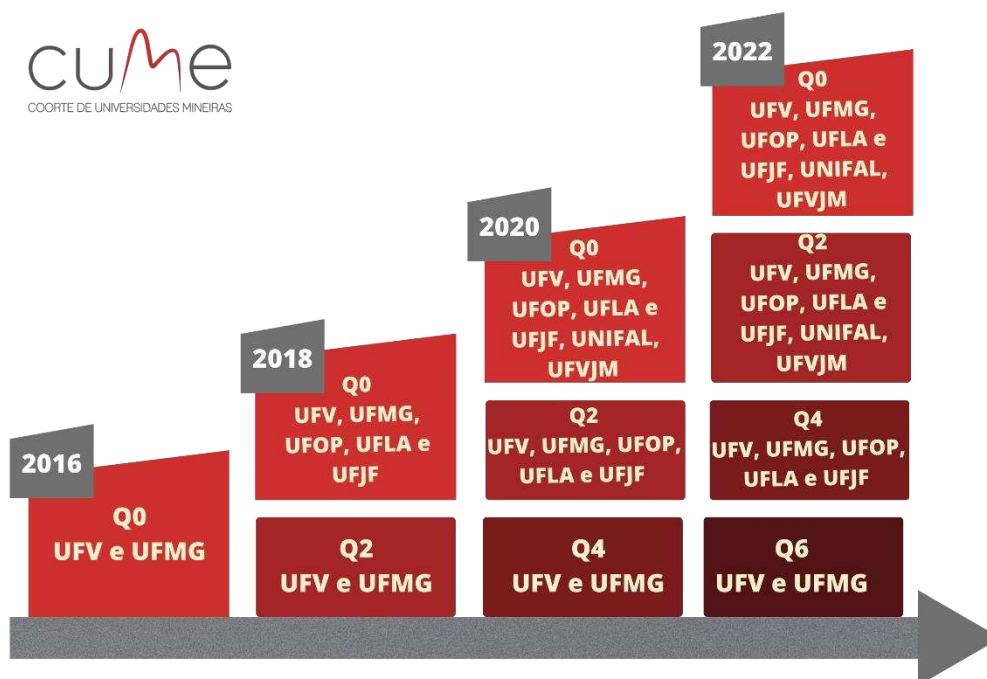
### 5.1 Coorte das Universidades MinEiras: Projeto CUME

A Coorte das Universidades Mineiras (CUME) é um estudo observacional prospectivo do tipo de coorte aberta, realizado desde 2016 com egressos de instituições federais de ensino superior localizadas no estado de Minas Gerais, Brasil, a saber, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Universidade Federal de Lavras (UFLA), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) e Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL).

O projeto CUME tem como objetivo geral avaliar o impacto do padrão alimentar e da transição nutricional brasileira na ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis. As estratégias de divulgação e recrutamento empregadas no projeto foram previamente detalhadas (GOMES DOMINGOS et al., 2018). Brevemente, os egressos recebem o convite via e-mail para participarem do estudo, ou aqueles que desejarem podem se cadastrar no site do projeto ([www.projetocume.com.br](http://www.projetocume.com.br)) e, logo receberão o link para o preenchimento do questionário online.

Em relação ao seguimento da coorte, a cada dois anos, nova coleta de dados é realizada, bem como recrutamento de novos participantes (Figura 1). O preenchimento é realizado virtualmente, em que cada participante recebe o *link* para o acesso ao questionário referente ao seu momento de acompanhamento (Q\_0, Q\_2, Q\_4,...,Q\_n). O conteúdo dos questionários de seguimento mantém as questões referentes os dados demográficos, estilo de vida, características antropométricas, bioquímicas, hábitos alimentares e morbidade individual, já que o objetivo é avaliar as mudanças no estilo de vida dos participantes, bem como a incidência de doenças crônicas.

Figura 2 – Fluxograma de coleta CUME



Fonte: Elaboração própria

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG e da UFV (nº parecer 596.741-0/2013), UFMG (CAAE: 07223812.3.3001.5153), UFV (CAAE: 44483415.5.1001.5149), UFOP (CAAE: 44483415.5.2003.5150), UFJF (CAAE: 44483415.5.2004.5133), UFVJM (CAAE: 44483415.5.2005.5103). Todos os participantes leram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e indicaram concordância online antes de responderem o questionário.

## 5.2 População de estudo

Para o presente estudo, de delineamento longitudinal, foram utilizados os dados coletados em 2016, 2018, 2020 e 2022, e incluíram a amostra os participantes que preencheram o questionário de linha de base (Q\_0) e foram seguidos por, pelo menos dois anos.

### 5.3 Coleta de dados

O questionário da linha de base (Q\_0), enviado pela primeira vez em 2016, está dividido em duas partes: a primeira parte inclui questões sobre aspectos sociodemográficos, antropométricos, de estilo de vida e morbidade referida individual, uso de medicamentos, histórico pessoal de exames clínicos e bioquímicos dos últimos dois anos. A segunda fase consiste em um questionário de frequência e consumo alimentar (QFCA) e questões relacionadas à ingestão de suplementos, práticas de cocção e hábitos alimentares ([acesse](#)).

Em 2018, o primeiro questionário de seguimento (Q\_2) foi enviado aos participantes que responderam ao questionário da linha de base (Q\_0) em 2016. O Q\_2 aborda quesitos relacionados às medidas antropométricas, clínicas, de consumo alimentar e questões adicionais sobre a manifestação de arboviroses ([acesse](#))

Em 2020, o terceiro questionário, segundo de seguimento, foi aplicado. Nesse, as questões associadas ao estilo de vida, medidas antropométricas, clínicas e de diagnóstico de doença foram mantidas. Além disso, perguntas relacionadas a satisfação com o emprego, o regime de trabalho e a presença de insônia foram acrescentadas ([acesse](#))

Em 2022, o quarto questionário de seguimento (Q\_6) foi aplicado. Como protocolo, as perguntas sobre estilo de vida, medidas antropométricas e bioquímica e de desenvolvimento de doenças crônica foram mantidas. E, ainda, foram adicionadas perguntas sobre diagnóstico, sintomatologia e tratamento da COVID-19 ([acesse](#)).

### 5.4 Variáveis de interesse

#### 5.4.1 Obesidade

Para avaliação da obesidade foi calculado o IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) através da razão entre peso corporal (kg) e a estatura ao quadrado ( $\text{m}^2$ ) e, o estado nutricional dos adultos foi classificado segundo o critério definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1998). Para participantes com idade superior a 60 anos, foi utilizada a classificação em conformidade com a Organização Pan-Americana de Saúde. Ainda, os dados de estatura e peso foram autorrelatados no preenchimento do questionário online e previamente validados (MIRANDA *et al.*, 2017). Aqueles participantes que obtiveram  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  a partir do preenchimento de algum dos questionários de seguimento, serão identificados como casos incidentes de obesidade.

#### 5.4.2 Trajetória do peso

Para determinação dos subgrupos da trajetória de modificações do peso, foi realizada a análise de modelagem de trajetórias de classe latente (LCTA), utilizando o procedimento TRAJ (JONES; NAGIN, 2015; JONES; NAGIN; ROEDER, 2001). As trajetórias foram modeladas de acordo com as modificações do IMC ao longo de 6 anos de seguimento, de modo que para que o participante fosse elegível a incluir a análise de trajetórias, ele deveria apresentar três medições de peso. Foi aplicado o método de imputação simples de dados em casos de dados faltantes. A imputação foi realizada repetindo o peso relatado no último questionário preenchido. Tal método também foi empregado em estudo semelhante (TURICCHI J, et al., 2020)

#### 5.4.3 Depressão

Os dados de depressão foram obtidos a partir do autorrelato, de acordo com o preenchimento dos questionários online. No questionário de linha de base, a pergunta que identifica o diagnóstico de depressão é a de número 59 e diz: “Algum médico já diagnosticou em você alguma das seguintes doenças e agravos?”, e a depressão é uma das opções a serem assinaladas. Desse modo, àqueles participantes fazem uso de medicamentos sedativos ou antidepressivos, mas não foram diagnosticados clinicamente com depressão, não serão incluídos no desfecho.

Em relação a determinação dos casos incidentes da doença, o questionário de dois anos de seguimento traz a seguinte pergunta: “Desde o último questionário respondido em 2016, houve diagnóstico de nova(s) doença(s) por algum médico?”, em que depressão é uma das alternativas. Já para incidência de quatro e seis anos, o segundo e terceiro questionários de seguimento (Q\_4 e Q\_6), trazem a seguinte questão: “Desde o último questionário respondido em 2018/2020, você foi diagnosticado por algum médico para alguma(s) da(s) doença(s) a seguir?” e de forma semelhante aos demais questionários, a depressão é uma das possibilidades de escolha. Assim, a incidência da depressão foi determinada a partir do número de novos casos, de acordo com os anos de seguimento de interesse. Ademais, o diagnóstico de depressão foi validado especificamente para os participantes do estudo CUME (SANTOS *et al.*, 2021).

#### 5.4.4 Alimentos ultraprocessados

Os dados de consumo de alimentos ultraprocessados foram obtidos a partir do preenchimento do QFCA que compunha o questionário de linha de base e foi validado para população (AZARIAS *et al.*, 2021). Desse modo, cada participante assinala a frequência (diária, semanal, mensal ou anual) do consumo, bem como o tamanho da porção para cada um dos 144 itens alimentares. Ainda, para facilitar o preenchimento das porções e evitar imprecisões nas respostas, as questões de consumo contam com um álbum fotográfico, composto por 96 imagens de alimentos e utensílios de servir.

Além disso, para determinação do consumo, as frequências de consumo de cada alimento foram transformadas em consumo diário e fez-se o cálculo quantitativo em gramas ou mililitros. Atualmente, o projeto conta com uma máscara de cálculo criada, especificamente, para esse fim. Os dados de nutrientes foram retirados de tabelas de composição de alimentos seguindo uma ordem de prioridade, de acordo com: A tabela do IBGE - Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011), Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos – TACO (NEPA/UNICAMP, 2011) e por último a tabela do departamento de agricultura dos Estados Unidos (USDA) (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2021).

Os 144 alimentos contidos no QFCA foram separados de acordo com o grau de processamento (MONTEIRO *et al.*, 2018), conforme apresentado no quadro 4.

Quadro 4 – Alimentos do QFCA-CUME de acordo com o grau de processamento

Grupos alimentares	Itens alimentares
Grupo 1 - Arroz e macarrão	Arroz branco, arroz integral, macarrão, nhoque, sopa preparada com arroz / sopa preparada com macarrão
Leguminosas	Feijão / lentilha, grão de bico
Cereais, raízes e tubérculos	Milho, caroço de milho, polenta, mandioca / inhame / batata de cevada, farinha de mandioca / farinha de pão, farinha de milho, batata cozida, aveia / gérmen de trigo / granola
Comidas fritas Carnes e órgãos	Batatas fritas, mandioca frita, polenta frita Bife, carne vermelha em cubos, porco, carneiro, almôndegas, frango com pele, frango sem pele, salmão, fígado / moela / coração, outros peixes, camarão / marisco, sushi / sashimi, carne de soja
Ovos	Ovos de galinha
Lácteos não processados	Leite integral, leite desnatado, leite semi-desnatado
Frutas	Banana, laranja / tangerina, maçã / pêra, abacate, abacaxi, açaí (polpa), acerola, goiaba, kiwi,

		mamão, manga, melancia, melão, morango / cereja, pêssego / ameixa / nectarina, uva, uva passa, frutas tropicais (pitanga, mangostão, graviola, umbu, cupuaçu), salada de frutas
Legumes e hortaliças	e	Alface / acelga, agrião / couve / rúcula / espinafre / chicória, abóbora / abóbora, abobrinha / chuchu, berinjela, beterraba, cenoura, couve-flor / repolho, pepino, pimentão vermelho / verde, tomate, vegetais de vagem, sopa de legumes, pimentão
Azeite, nozes e sementes	e	Amendoim / nozes / castanha do Brasil / castanha de caju
Bebidas naturais		Café, mate / chá preto, chá branco / verde, sumo de fruta natural.
Grupo 2 Ingredientes culinários	-	Azeite, óleo de soja, óleo de girassol, manteiga, açúcar, açúcar mascavo, adoçantes artificiais, mel, sal, açúcar leve, óleo de canola, óleo de milho, gordura de porco
Grupo 3 – Processados		
Queijos processados		Queijo (muçarela / provolone / Queijo Minas Tradicional / Queijo Canastra), ricota, cottage
Carnes processadas		Carne em lata, carne defumada, sardinha, bacalhau
Pão francês		Pão francês
Doces processados		Gelatina de frutas, goiaba / pêssego / figo / marmelada, frutas em calda
Bebidas alcoólicas fermentadas		Cerveja, vinho, outros tipos de vinhos
Grupo 4 – UPP		
Produtos lácteos ultraprocessados		Coalhada simples, coalhada clara, iogurte com sabores, iogurte light
Salsichas		Bolonha / salame / presunto gordo, peru / Chester, salsichas, salsicha / salsicha, bacon
Pães ultraprocessados		Pão branco fatiado, torradas, pão de queijo brasileiro, pão doce, pão integral (centeio / trigo / aveia) pão light, cereal matinal
Margarina		Margarine, light margarine/mayonnaise, mayonnaise
Bebidas adoçadas		Refrigerantes, refrigerantes diet / light / zero calorias, suco de fruta industrializado (lata / caixa / instantâneo em pó), suco industrializado diet / light
Bebidas alcoólicas destiladas		Vodka / rum / whisky, cachaça
Alimentos rápidos ultraprocessados e doces		Pizza, cachorro-quente / hambúrguer de frango, salgadinhos fritos (frango croquet / pastelaria / risole / croquet), pastelaria / torta / quiche, lanches como batatas fritas industrializadas, lasanha / canelone / rondelli, sorvete, sorvete light creme, leite de soja, chocolate amargo (50 - 70% cacau), chocolate ao leite / bombom/ barra de cereais, leite com chocolate, pudim / ambrosia / doce de leite / maria-mole / merengue / mostarda

Fonte: Rezende-Alves, 2020

Em seguida, os passos abaixo foram executados para se calcular e obter o percentual da contribuição calóricas de cada grupo:

1. o cálculo em gramas de cada macronutriente, de acordo com os alimentos dos grupos de acordo com o grau de processamento;
2. multiplicação dos gramas de cada macronutriente pelo seu valor equivalente em kcal;
3. cálculo do percentual de contribuição energética para cada grupo, de acordo com a fórmula a seguir:

$$\text{Contribuição energética (\%)} = \frac{\text{kcal do grupo NOVA}}{\text{Kcal média diária}} \times 100$$

Por fim, foram obtidas quatro novas variáveis de acordo com o grau de processamento para população a ser estudada.

### 5.5 Outras variáveis

As variáveis mediadoras e de ajuste foram determinadas com o auxílio dos diagramas causais (DAG), a partir de um modelo teórico acerca dos desfechos de obesidade e depressão. Nesse sentido, a tabela 3 apresenta as variáveis utilizadas.

Ainda, a criação do modelo teórico para análise da MEE foi realizada de acordo com dados contidos na literatura científica e das variáveis disponíveis no banco de dados do estudo. Assim, algumas variáveis utilizadas serão: sexo, idade (para ajuste), como mediadores serão utilizadas variáveis comportamentais como consumo de álcool, prática de exercício físico, horas de sono por noite e depressão.

Tabela 3 - Variáveis que serão utilizadas na construção dos modelos multivariados

<b>Variáveis</b>	<b>Identificação</b>
Antropométricas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso (kg)</li> <li>• Altura (m)</li> <li>• IMC (kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>
Sociodemográficas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo (feminino/masculino)</li> <li>• Idade (em anos)</li> </ul>
Socioeconômicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado civil (solteiro ou casado)</li> <li>• Renda individual (R\$ por pessoa)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Situação profissional (empregado ou desempregado)</li> </ul>
Estilo de Vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuma (fumante ou não fumante)</li> <li>• Frequência de bebida alcoólica (&lt; 1 vez/sem, 1 a 2 vezes/ sem, 3 a 4 vezes/ sem, 5 a 6 vezes/sem, todos os dias)</li> <li>• Consumo episódico pesado de álcool (4 ou mais doses para mulheres, 5 ou mais doses para homens, em uma mesma ocasião)</li> <li>• Horas de sono diárias (&lt;6h; 7-9h ou &gt;9h)</li> <li>• Atividade física (ativo/ insuficientemente ativo/ inativo)</li> </ul>
Consumo alimentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macronutrientes em g/d (Carboidrato, proteínas e lipídeos totais, gorduras saturadas, poli-insaturadas e monoinsaturadas)</li> <li>• Micronutrientes em mg ou µg/d (Vitaminas do complexo B, vitamina C, A, D, E e K, minerais: cálcio, cobre, ferro, fibras, magnésio, potássio)</li> <li>• Consumo de álcool (g/d)</li> <li>• Alimentos ultraprocessados (contribuição calórica/dia)</li> </ul>
Doenças crônicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer (Sim/Não)</li> <li>• Diabetes tipo 2 (Sim/Não)</li> </ul>

## 5.7 Análises estatísticas

Para análise estatística a distribuição das variáveis quantitativas (idade, peso, IMC, consumo alimentar e renda) foi avaliada por meio de histogramas, coeficientes de assimetria, curtose e teste Shapiro-Wilk. A análise descritiva dos dados foi feita por meio de distribuição de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas e estimação de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas.

Em relação à comparação de médias, foi aplicado o teste t de *Student* ou Mann-Whitney e ANOVA ou Kruskal-Wallis, conforme do número de categorias e normalidade dos dados. Para comparação das proporções, foi feito o teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Para as associações longitudinais, foi utilizada a análise de riscos proporcionais de Cox. Para o cálculo do tempo de acompanhamento, foi criada a variável “tempo”, através da diferença entre a data de entrada no estudo (data inicial) e a data em que ocorreu o evento (obesidade ou depressão), de modo que a data inicial foi considerada a data do preenchimento do questionário da linha de base. Além disso, os participantes que não manifestaram o desfecho (obesidade ou depressão) foram censurados, na data do último contato, enquanto aqueles que apresentam diagnóstico (prevalentes) foram excluídos das análises.

As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para estimar a probabilidade de sobrevida até a data final. Para comparar as curvas, foi usado o teste Logrank e de Peto, que comparam os valores observados e esperados de cada estrato sob a hipótese nula de que o risco é o mesmo em todos os estratos. A proporcionalidade do risco ao longo do tempo foi avaliada com base nos resíduos de Schoenfeld. A medida de associação adotada foi a *hazard ratio* (HR).

Em relação à análise de trajetórias, essas foram definidas por meio de Modelos de Trajetória Baseados em Grupos - Modelagem de Crescimento de Classe Latente (LCGM), a qual possui característica semi-paramétrica para dados longitudinais e permite identificar padrões em subgrupos em uma mesma população. Foram testados cinco subgrupos, no entanto o percentual de participantes desses subgrupos não foi superior a 5% da amostra total. No entanto, foi possível obter essa distribuição quando selecionado três subgrupos e, então, após a identificação das trajetórias de mudança de IMC, análises secundárias foram realizadas. Foi

empregada a regressão logística multinomial para avaliar se o consumo de ultraprocessados está associado a modificações do peso ao longo de seis anos. Assim, a variável de consumo de UPP foi admitida como variável explicativa, enquanto a variável contendo as trajetórias foi a resposta. Ainda, o consumo de UPP foi estratificado em quartis de consumo e o quartil de menor consumo será utilizado como categoria de referência para análise.

Nesse contexto, para garantir o adequado controle por potenciais fatores de confusão, os modelos multivariados foram criados levando em conta a literatura científica, bem como a utilização de diagramas causais (DAG - DAGitty - drawing and analyzing causal diagrams), que são gráficos acíclicos que direcionam e codificam hipóteses qualitativas a partir de processos causais que geram os acontecimentos (<http://www.dagitty.net/>).

As análises estatísticas foram realizadas software estatístico Stata (*Stata Corporation, College Station, Texas, EUA*), versão 13.0 e foi adotado um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5%.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Artigo 1 – Fator de impacto 6.6

Publicado

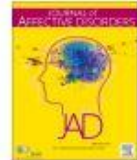
Journal of Affective Disorders 328 (2023) 58–63



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)



Research paper

## Ultra-processed food consumption is positively associated with the incidence of depression in Brazilian adults (CUME project)



Arieta Carla Gualandi Leal<sup>a</sup>, Leidjaira Juvanhol Lopes<sup>a</sup>, Katiusse Rezende-Alves<sup>b</sup>,  
Josefina Bressan<sup>a</sup>, Adriano Marçal Pimenta<sup>c</sup>, Helen Hermana Miranda Hermsdorff<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, Brazil

<sup>b</sup> Department of Medicine and Nursing, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, Brazil

<sup>c</sup> Department of Nursing, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

#### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
CUME project  
Depression  
Ultra-processed food  
Prospective study

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between the consumption of ultra-processed food and the incidence of depression in Brazilian adults.

**Methods:** This longitudinal study included 2572 participants (M = 936 and F = 1636, mean age of 36.1 years) from the Cohort of Universities of Minas Gerais – CUME Project, Brazil. Ultra-processed food (UPF) consumption (in % of daily energy intake, DEI), as defined by the NOVA food classification system, was assessed at baseline using a validated semi-quantitative 144-item food frequency questionnaire. Participants were classified as incident cases of depression if they reported a medical diagnosis of depression in at least one of the follow-up questionnaires. Crude and adjusted cox regression models were used to assess the relationship between UPF consumption and the incidence of depression.

**Results:** After a mean of follow-up of 2.96 years, a total of 246 incident cases of depression were identified. The mean consumption of UPF was 44 g/d or 24 % of DEI. Participants in the highest quartile of UPF consumption (31 to 72 % of DEI) had a higher risk of developing depression (HR = 1.82 95 % CI = 1.15–2.88) than those in the lowest quartile (0 to 16 % of DEI) after adjusting for potential confounders.

**Conclusion:** Higher UPF consumption is a risk factor of depression incidence in Brazilian adults with high education level.

## **Ultra-processed food consumption is positively associated with the incidence of depression in Brazilian adults (CUME Project)**

### **INTRODUCTION**

Depression is currently a public health problem and one of the five most disabling diseases globally. Furthermore, nearly 5.0% of the world population (280 million people) live with this disorder, implying functional wear and tear and high health expenses (World Health Organization (WHO), 2021). In the study population, the prevalence of depression was 12.8% in 2016, a considerably high percentage and higher than the world data (Gomes Domingos et al., 2018). This information is worrying, since it represents the highest prevalence in Latin America and is directly related to the ability to perform fundamental functions in life (World Health Organization (WHO), 2021).

Although the etiology of depression is multifactorial, studies have reported physical inactivity (Kandola et al., 2019), presence of non-communicable chronic diseases (Jia et al., 2017), older age (Chae et al., 2022) and poor diet quality (Molendijk et al., 2018) as risk factors for the incidence of depression. Regarding the quality of the diet, the NOVA classification was recently proposed to evaluate food consumption according to the degree of industrial processing of foods with four different groups: in natura/minimally processed foods, culinary ingredients, processed and ultra-processed foods (UPF) (C. A. et al., 2016; Monteiro et al., 2010). This last food group has a low content of fiber, vitamins, and minerals, while present high content of sugar, saturated fats and chemicals additives (Lawrence and Baker, 2019).

In this sense, UPF consumption has increased exponentially across the world. In Brazil, especially among young adults, the consumption of UPF has increased considerably over the years (Louzada et al., 2015). Moreover, epidemiological evidence has shown that UPF consumption is relate to poorer quality of diet (Lawrence and Baker, 2019) as well as higher obesity (Guimarães et al., 2020; Nardocci et al., 2021) and other chronic diseases prevalence (Beslay et al., 2020; Rauber et al., 2018; Rezende-Alves et al., 2021; Silva Meneguelli et al., 2020). Research associating diet quality and depressive symptoms has been widely

disseminated (Bodnar and Wisner, 2005; Martínez-González and Sánchez-Villegas, 2016; Molendijk et al., 2018; Wang et al., 2021), but the degree of food processing and its association with the risk of depression has been poorly studied (Adjibade et al., 2019; Gómez-Donoso et al., 2020; Pagliai et al., 2021).

Thus, the present study aimed to evaluate the association between the consumption of UPF and the incidence of depression in Brazilian graduates and undergraduates.

## **METHODS**

### **CUME project**

The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME) is a longitudinal observational study of the open cohort type, carried out since 2016 with graduates and undergraduates from seven public and higher education institutions in Minas Gerais, Brazil. The project's overall objective is to assess the impact of the Brazilian dietary pattern and nutritional transition on the occurrence of non-communicable chronic.

The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committees of the universities involved (UFJF, UFLA, UFMG, UFOP, and UFV; protocol no. 2615738/2018, 2676682, 2491366/18, 2565240/2018, and 596741-0/2013, respectively). All participants read and agreed to the online informed consent form before answering the questionnaire. The free and informed consent term informed about the purpose of the study, the secret nature of the research (confidentiality), and the authorization to use your confidential data for publication purposes.

#### *Data collect*

Data collection takes place every two years and cohort participants complete the online questionnaire according to their respective monitoring time: baseline (Q\_0), two (Q\_2), four (Q\_4) or more (Q\_n) years of follow-up. The dissemination and recruitment strategies employed in the project were previously detailed (Gomes Domingos et al., 2018).

Briefly, the participants received an invitation to participate in the survey in their emails and the link that directed them to the most appropriate questionnaire for their follow-up time. The baseline questionnaire (Q\_0) was divided into two parts. The first included sociodemographic, anthropometric, lifestyle, and individual referred morbidity aspects, medication use, personal clinical history, and biochemical exams in the last two years. The second part consisted of filling out the food frequency questionnaire (FFQ), previously validated in this cohort (Azarias et al., 2021). In 2018 and 2020, the links for completing the first and second follow-up questionnaires, respectively, were also sent by email to assess changes in food consumption, lifestyle and obtain diagnoses of new diseases.

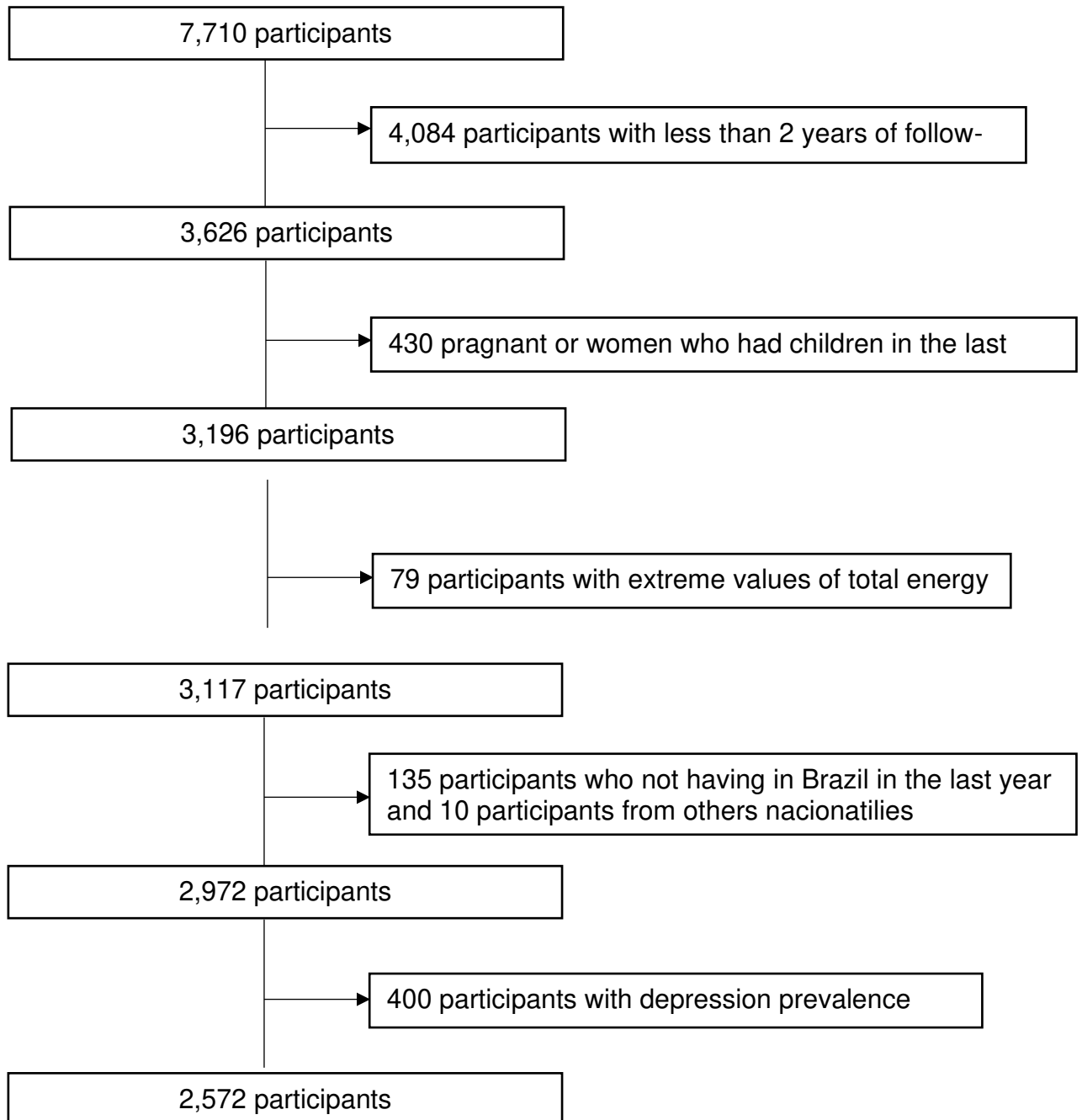
### *Study population*

Between 2016 to 2020, 7,710 participants completed the phase one and two baseline questionnaires; therefore, they had at least two years of follow-up. In the present study, those participants who presented at baseline extreme energy intake ( $\geq 6,000$  kcal or  $\leq 500$  kcal/day) (Willett, Walter C; Stampfer, 1986) (n=79), women who had a child in the year prior to the application of the questionnaire (n=430) or baseline depression diagnosis (n=400) were excluded (Fig. 1).

### *Outcome variable: incidence of depression*

The incidence of depression was defined based on self-report when participants did not present depression at baseline and reported the diagnosis of the disease in the follow-up questionnaires. The cases were determined by filling out the following question: "Since the last questionnaire answered, has any doctor been diagnosed with a new disease(s)?" and depression was one of the alternatives to be checked. Self-reported medically diagnosed depression was validated in a subsample of our cohort, which showed agreement with the medical diagnosis in 81%, the sensitivity of 80.6%, specificity of 81.4%, and kappa value of 0.62; indicating a good accuracy (Santos et al., 2021).

Figure 1 – Flow chart of participant selection for this study, CUME project (2016-2020)



*Exposure assessment: UPF consumption*

Food intake was assessed at baseline using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) consisting of 144 items self-completed online, distributed among eight food groups. Each participant chose the frequency (daily,

weekly, monthly or annual) of consumption and the portion size for each food item. Also, to make filling out the portions easier avoid inaccuracies in the answers, the consumption questions had a photo album containing 96 images of food and serving utensils. To determine food and nutrient consumption, the frequencies of each food were transformed into daily consumption and the quantity was calculated in grams (g/d) or milliliters (ml/d).

The UPF food group was determined from the NOVA classification (7), which classifies foods into four groups based on the food processing group. Group 4 comprises ultra-processed foods, which are defined as: "Industrial formulations generally made with five or more ingredients for industrial use" (Monteiro et al., 2010). UPF are also characterized by being subjected to industrial processes that cannot be replicated in domestic use, such as extrusion, molding or pre-processing like frying. According to this description and the foods available in the CUME project's FFQ, the UPF group included the following foods: Plain curd, light curd, plain yogurt, light/low fat yogurt, bologna/salami/fatty ham, turkey/Chester, sausages, frankfurter/sausage, bacon, sliced white bread, toast, Brazilian cheese bread, sweet bread, whole bread (rye/wheat/oats) light bread, breakfast cereal, margarine light, mayonnaise, soft drinks, diet/light/zero calories soft drinks, industrialized fruit juice (can/box/powder instant), diet/light industrialized juice, vodka/rum/whisky, cachaça, pizza, hot dog/red meat/chicken hamburger, fried finger foods (chicken croquet/pastry/rissole/croquet), pastry/pie/quiche, popcorn, snacks such as industrialized chips, lasagna/cannelloni/rondelle, ice cream, light ice cream, soy milk, dark chocolate (50 – 70% cocoa), milk chocolate/ bonbon/Brazilian fudge balls, cereal bar, chocolate milk, pudding/ambrosia/dulce de leche/sweet rice/flan, sweet delicacies/maria-mole (a dessert popular in Brazil that is similar to a marshmallow)/merengue/candy and mustard.

The food intake according to the degree of processing was previously published and validated (Rezende-Alves et al., 2021).

### *Covariates*

In the baseline questionnaire, sociodemographic data (age, sex, marital status, cohabiting, individual income), anthropometric variables (height and weight),

lifestyle and health habits (smoking, alcohol consumption, physical activity, hours of TV viewing and sleeping) were also collected and, finally, data related to health status (presence of chronic diseases - cancer and diabetes).

Weight (kg) and height (m) information were self-reported and used to calculate the body mass index (BMI) at baseline, according to the values defined by the WHO for adults (Bjorntorp et al., 2000). These data were also previously validated in a subsample of CUME's participants (Miranda et al., 2017).

Physical activity was classified as inactive, insufficiently active and active, whose inactive participants did not practice physical activity, those who were insufficiently active practiced physical activity for less than 149 minutes per week, and active participants were defined based on the practice of physical activity for equal time or more than 150 minutes per week, as recommended by the WHO (WHO., 2008).

### *Statistical analysis*

Categorical and continuous variables referring to baseline characteristics of participants were assessed by frequency and mean and standard deviation ( $\pm$ SD), respectively, according to quartiles of UPF consumption. Tests of linear trend across increasing categories were conducted by assigning the medians to each category to measure differences between consumption groups. Moreover, we used stepwise multiple linear regression to identify the foods that most contributed to the consumption of the UPF group, adjusted for sex, age, physical activity, and total energy intake.

To assess the relationship between consumption of UPF at baseline and the risk of developing depression during follow-up, a causal diagram (directed acyclic graph, DAG) was elaborated from a theoretical construction to contribute to the selection of the potential confounders (Supplementary figure 1). Then Cox proportional hazards models were performed. The first multivariate model was adjusted for participants sex and age, the second for sex, age, physical activity, baseline BMI, smoking status, marital status and individual income while in the third was added energy intake (continuous, kcal/day), alcohol consumption (continuous g/day), and in the fourth and final model, was added cancer (yes/ no) and diabetes

(yes/no). To estimate Hazard ratio (HR) and 95% CI we used the lowest quartile as the reference category.

Finally, we assessed the interaction between exposure variable (UPF consumption) and sex, age, and BMI by introducing a multiplicative interaction term in the fully fitted Cox regression model.

## RESULTS

A total of 2,572 participants were included in the study, being 936 (36.39%) men and 1,636 (63.61%) women with a mean age of 36.1 (SD= 9.36 years). After a mean follow-up time of 2.96 years, a total of 246 incident cases of depression were observed (9.56%). Those with depression included 66 (27%) men and 180 (73%) women. Of these, 73% consumed alcohol, 10% smoked, 42.3% were overweight, 50% did not practice physical activity according to the WHO recommendation.

The UPP group included 47 foods (Supplementary Table 1), however, the final model was composed of 27 foods and explained 84% of the total variability in UPF consumption. Among the foods that most contributed to the consumption of UPF are: Bonbon/Brazilian fudge balls, soft drinks, sliced white bread and hot dog / hamburger (Table 1).

**Table 1 – Main ultra-processed foods consumed by participants, CUME – project (n=2,572)**

Food	R <sup>2</sup> acumulated
Bonbon/Brazilian fudge balls	0.07
Soft drinks	0.14
Sliced white bread	0.20
Hot dog/ hamburger	0.26
Margarine	0.31
Pizza	0.37
Chips	0.42
Lasagne	0.47
Sweet bread	0.51
Breakfast cereal	0.55
Bologna	0.59
Ice cream	0.62
Whole bread (rye/wheat/oats)	0.65
Frankfurter	0.68
Cereal bar	0.71
Milk chocolate	0.74
Sweet delicacies/maria-mole	0.76
Sausage	0.77

Fruit juice (industrialized)	0.79
Yogurt (plain)	0.80
Bread (light)	0.81
Mayonnaise	0.82
Morning cereal	0.83
Vodka/rum/whisky	0.83
Dark chocolate	0.84
Ice cream (light)	0.84
Yogurt (low fat)	0.84

**Regression linear type stepwise adjusted for sex, age, physical activity and energy intake**

Those participants included in the fourth quartile of UPF consumption were younger, single or lived alone, sedentary and watched TV for more than four hours a day (Table 2).

Table 2 - Baseline characteristics according to the quartiles of UPF consumption (% daily energy intake), CUME project (n = 2,572)

Baseline characteristics	Total	Q1 (n=643)	Q2 (n=643)	Q3 (n=643)	Q4 (n=643)	p for trend
<sup>a</sup> Age, years	36.1 ± 0.2	38.7 ± 10.7	38.8 ± 9.4	35.5 ± 9.2	33.3 ± 8.1	<0.001
Female, n (%)	1,636	419 (65.2)	388 (60.3)	408 (63.5)	421 (65.5)	0.634
Marital status, n (%)						
Cohabiting	1,201	335 (52.1)	323 (50.2)	308 (47.9)	235 (36.5)	<0.001
Individual income (real)	2,105	5,861 ± 4950	5,877 ± 4664	6,194 ± 1453	4,755 ± 3624	<0.001
Smoking status, n (%)						
Former smoker	284	87 (13.5)	73 (11.4)	62 (9.6)	62 (9.6)	0.37
Current smoker	213	45 (7.0)	50 (7.8)	67 (10.4)	51 (7.9)	
Physical activity, n (%)						
Inactive	598	115 (17.9)	134 (20.8)	159 (24.7)	190 (29.5)	<0.001
Insufficiently active	523	121 (18.8)	152 (23.6)	126 (19.6)	124 (29.3)	
Active	1451	407 (63.3)	357 (55.5)	358 (55.6)	329 (51.1)	
TV view, ≥4 h/d	278	52 (8.1)	55 (8.5)	79 (12.3)	92 (14.3)	<0.001
Sleep, ≥ 7h/d	1,683	420 (65.3)	419 (65.2)	431 (67.1)	413 (64.2)	0.877

<sup>a</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	2,572	24.4 ± 4.0	24.7 ± 4.3	24.8 ± 4.5	25.6 ± 4.5	0.043
Diabetes mellitus, n (%)	31	8 (1.24)	12 (1.9)	7 (1.09)	4 (0.62)	0.170
Cancer, n (%)	23	9 (1.6)	6 (1.1)	7 (1.3)	1 (0.18)	0.031

Data are absolute frequency (relative frequency) and mean ± standard deviation (SD)

*p* of linear trend

TV view (watching TV for 4 hours or more a day)

Sleep (hours of sleep greater than or equal to 7 hours per night)

Real - Brazilian currency

Regarding food consumption, those in the highest quartile of UPF consumed lower concentrations of protein, vitamins C, D, and E, fiber and minerals (eg, Mg) (Table 3).

Table 3 - Baseline dietary intake according to the quartiles of UPF consumption, CUME project (n=2,572)

Dietary intake	Q1 (n=643)	Q2 (n=643)	Q3 (n=643)	Q4 (n=643)	<i>p</i> for trend
UPF, % DEI, range	0 – 16	16 – 23	23 – 31	31 – 72	-
Energy intake, Kcal/d	2348.7 ± 919	2333.0 ± 881.5	2342.4 ± 943.5	2434.7 ± 963.5	0.187
Carbohydrates, g/d	254.1 ± 119.2	259.7 ± 107.2	257.5 ± 105	268.0 ± 108.7	0.009
Protein, g/d	111.3 ± 61.5	105.0 ± 48.9	104.2 ± 48.9	101.6 ± 44.1	0.020
Lipid g/d	94.4 ± 48.6	92.5 ± 44.2	94.0 ± 46.01	101.8 ± 49.8	0.002
SFA, g/d	30.8 ± 15.9	32.0 ± 15.9	33.7 ± 17.0	36.6 ± 17.6	<0.001
MUFA, g/d	35.2 ± 20.2	33.8 ± 17.6	33.9 ± 17.6	36.0 ± 17.4	0.041
PUFA, g/d	18.9 ± 12.0	18.7 ± 9.9	18.2 ± 9.4	20.3 ± 10.9	0.005
TRANS, g/d	0.7 ± 0.6	1.0 ± 0.8	1.3 ± 1.0	1.6 ± 1.4	<0.001
Omega-3 fatty acids, g/d	2.4 ± 1.3	2.3 ± 1.1	2.3 ± 1.1	2.4 ± 1.2	0.683
Alcohol intake, g/d	5.3 ± 8.6	6.0 ± 9.3	7.1 ± 11.2	5.7 ± 8.7	0.027
Vitamin C, mg/d	315 ± 297.7	270.2 ± 200.8	239 ± 231.5	185.9 ± 144	<0.001
Vitamin D, µg/d	180.1 ± 157.2	163.4 ± 117.7	157.9 ± 122.6	146 ± 122.7	<0.001
Vitamin E, mg/d	9.9 ± 6.1	8.7 ± 4.9	8.1 ± 4.4	8.1 ± 4.3	<0.001
Folic acid, µg/d	505.1 ± 260.4	485.1 ± 209.5	479.3 ± 208.2	485.2 ± 224.9	0.250
Vitamin B12, µg/dc	4.0 ± 2.8	4.0 ± 2.6	4.2 ± 2.8	4.4 ± 3.7	<0.001
Magnesium, mg/d	515.7 ± 194.5	382.3 ± 156.0	362.1 ± 145.2	347.5 ± 140.8	<0.001
Fiber (g/d)	30.6 ± 17.5	27.1 ± 13.9	24.8 ± 12.0	23.3 ± 11.0	<0.001

Data are mean and standard deviation (SD). DEI, daily energy intake. *p* of linear trend

Finally, the participants with a higher intake of UPF (last quartile) had a 82% higher risk to develop depression when compared to participants with a lower

consumption (HR: 1.82; 95% CI: 1.15 – 2.88), after adjusting for confounding factors (Table 4). Interaction tests with age, sex and BMI were not significant (all  $p > 0.05$ ).

Table 4 - Hazard ratios and 95% CI of depression incidence according to UPF consumption (% daily energy intake), CUME project (n=2,572)

	Quartiles of UPF consumption				$p$ for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
n / cases	643 / 49	643 / 62	643 / 50	643 / 85	-
Incidence (%)	7.6	9.6	7.8	13.2	-
Crude model	1	1.25 (0.86 – 1.82)	0.98 (0.66 – 1.46)	<b>1.63 (1.15 – 2.31)</b>	<b>0.005</b>
Adjusted model 1 <sup>a</sup>	1	1.28 (0.88 – 1.87)	0.99 (0.66 – 1.47)	<b>1.60 (1.11 – 2.32)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Adjusted model 2 <sup>b</sup>	1	1.30(0.88 – 1.93)	0.91 (0.59 – 1.40)	<b>1.53 (1.05 – 2.26)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Adjusted model 3 <sup>c</sup>	1	1.45 (0.94 – 2.22)	0.99 (0.62 – 1.58)	<b>1.72 (1.12 – 2.65)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Adjusted model 4 <sup>d</sup>	1	1.48 (0.93 – 2.35)	1.02 (0.62 – 1.68)	<b>1.82 (1.15 – 2.88)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Adjusted<sup>a</sup>– Sex and age

Adjusted<sup>b</sup> - Model 1 + physical activity (active/ inactive), baseline BMI (continuous kg/m<sup>2</sup>), smoking status (never, current, former), marital status (single / married), individual income

Adjusted<sup>c</sup> – Model 2 + energy intake (continuous, kcal/day), alcohol consumption (continuous g/day)

Adjusted<sup>d</sup> – Model 3 + cancer (yes/no) + diabetes (yes/no)

## DISCUSSION

In this prospective study, higher consumption of UPF foods was associated with an increased risk of incidence of depression among Brazilian adults with high scholarship.

UPF foods are considered industrial preparations with the addition of five or more components for the exclusive use of the food industry, such as anti-humectants, emulsifiers and flavor and flavor simulators. These features increase the shelf life of these foods and provide excellent palatability. However, they are poor in vitamins, minerals, proteins and fiber and have high concentrations of saturated and trans fats, sodium, sugars, in addition to being energy-dense (C. A. et al., 2016). Thus, the increased intake of these foods can lead to greater risks of developing chronic metabolic diseases such as obesity, dyslipidemia, hypertension, and depression (Canhada et al., 2020; Rezende-Alves et al., 2021; Silva Meneguelli et al., 2020).

Only three prospective studies linking UPF consumption and depression in adults have been published. In the Spanish SUN cohort, participants with higher consumption had a 33% (HR: 1.33; 95%CI: 1.07 – 1.64) higher risk to develop depression (Gómez-Donoso et al., 2020). Similarly, Adjibade et al. (Adjibade et al., 2019) reported a hazard ratio of 1.21 for depression (95%CI: 1.15-1.27) to an increment of 10% in the UPF intake in a French cohort. However, a study carried out with 29,902 Americans did not find significant results (OR: 1.34; 95%CI: 1.00 – 1.78) in the fully adjusted model when associating UPF consumption and depressive symptoms (Zheng et al., 2020).

Although there are some concepts about the manifestation of depression from food consumption, so far, the mechanisms remain unknown, especially with regard to the consumption of UPF (Lane et al., 2021). What is known, at least in part, is that the nutrient-poor composition of UPF may be positively related to the onset of this disease. Wang et al. (2021) (Wang et al., 2021) observed a healthier HEI (Healthy Eating Index), consisting of fruits, vegetables, nuts and olive oil as a protective pattern against the development of depression, while a diet with higher concentrations of processed meats, fast foods, soft drinks and sweets (less healthy HEI) was positively associated with higher chances of presenting depressive symptoms (Wang et al., 2021). Furthermore, a meta-analysis gathered 24 prospective studies that investigated the dietary pattern and the incidence of depression have reported that diets with healthier characteristics played a protective role in manifesting depressive symptoms over time (Molendijk et al., 2018).

Nevertheless, some evidence points to an inflammatory profile caused by the excessive consumption of UPF (Martínez-González and Sánchez-Villegas, 2016). UPF can induce the release of inflammatory mediators, which, in turn, can reach the blood-brain barrier and promote an increase in its permeability, exposing the brain to neurotoxic substances (Bok et al., 2019). TNF, an inflammatory and neurotoxic cytokine, is associated with degeneration of the myelin sheath, as well as interferon- $\gamma$  and MCP-1 that reach the white and gray matter of the brain, changing the physiology and homeostasis of the organ (Pillai et al., 2016). Thus, changes in mood, death of neurons and reduction of astrocytes can occur (Rocha et al., 2017; Smagula et al., 2017).

In our study, we also observed a significant difference regarding the lifestyle considered less healthy (health and food consumption variables) among those with higher consumption of UPF. Our research group observed similar behavior about the inflammatory index of the diet, whose the most inflammatory quartile also allocated participants with this characteristic for the most part (Oliveira et al., 2020). In addition, as they are young adults (only 2.5% are over 60 years old), the lifestyle contains contemporary attributes, such as long daily working hours (Oenning et al., 2019), which can directly imply the time available for preparing meals (Gorgulho et al., 2018) and for physical activity (Pesquisa Nacional de Saúde, 2019). Thus, there may be an increase in the intake of ready-to-eat foods, such as UPF, and the risk of developing chronic non-communicable diseases, such as obesity (Moradi et al., 2021).

Also, the average BMI increased across the quartiles of UPF consumption in this study. Although means of BMI correspond to the normal-weight weight, the values are close to the upper limit in the four groups. Thus, if UPF consumption is maintained over the years, it can lead to an increase in the prevalence and incidence of obesity, which, as already presented by some researchers (Canhada et al., 2020; Pagliai et al., 2021), is related to the development of depression, since both present inflammations as one of the etiological factors.

An important issue worth pointing out is reverse causality. In our study, although prospective, we cannot affirm cause and effect, but the highest number of participants diagnosed with depression is included in the fourth quartile of UPF consumption, which leaves a question as to the order of the factors. Is it the consumption of UPF that leads to the development of depression or depression that induces the increase in the consumption of UPF? One of the most characteristic symptoms of depression is depressed mood, mainly caused by the low regulation of the serotonergic system (National Research Council, 2010). Thus, to reverse this situation, the type 3 serotonin receptors (5-HT<sub>3</sub>), which are present in all mesolimbic circuits, induce food consumption not only in response to hunger but also to the palatable and rewarding properties of the food (Pratt et al., 2017).

This study has limitations, such as self-reported food intake and clinical diagnosis of depression, which, although previously validated (Azarias et al., 2021; Santos et al., 2021), may contain some degree of information bias, in addition to not

allow evaluating other aspects related to mental disorders. Furthermore, even though the nature of our study is prospective, the possibility of bidirectional causality cannot be excluded; that is, the state of depression promotes an increase in UPF consumption. However, the strengths are noteworthy, such as a robust sample number, a longitudinal study design, the use of validated tools to assess depression diagnosis, BMI values, and food consumption and, finally, the adjustment for several confounding factors to improve the validity of results.

## **CONCLUSION**

In this prospective study, higher UPF consumption is a risk factor for the incidence of depression in Brazilian adults with high scholary, related to higher consumption of Bonbon/Brazilian fudge balls, soft drinks, sliced white bread, Hot dog/hamburger and margarine. Our results reinforce the importance of public policies and health education strategies to reduce UPF consumption, with a consequent reduction in NCDs and further studies to understand in more detail the mechanisms involved in the association between UPF consumption and depression.

## **ACKNOWLEDGMENT**

We thank the volunteer participants of the CUME project.

## **FUNDING**

This research was funded by the FAPEMIG (Minas Gerais, Brazil) with the grant numbers (CDS-APQ- 00571/13, CDS-APQ-02407/16, CDS-APQ-00424/17) and by the CAPES Foundation (Code 001). J.B, A.M.P., and H.H.M.H. are research productivity fellows of CNPq (Ministry of Science and Technology, Brazil)

## **REFERENCES**

Adjibade, M., Julia, C., Allès, B., Touvier, M., Lemogne, C., Srour, B., Hercberg, S., Galan, P., Assmann, K.E., Kesse-Guyot, E., 2019. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med.* 17, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1312-y>

Azarias, H.G. de A., Marques-Rocha, J.L., Miranda, A.E. da S., dos Santos, L.C., Gomes Domingos, A.L., Hermsdorff, H.H.M., Bressan, J., Oliveira, F.L.P. de, Leal, A.C.G., Pimenta, A.M., 2021. Online Food Frequency Questionnaire From the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME Project, Brazil): Construction, Validity, and Reproducibility. *Front. Nutr.* 8, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.709915>

Beslay, M., Srouf, B., Méjean, C., Allès, B., Fiolet, T., Debras, C., Chazelas, E., Deschasaux, M., Wendeu-Foyet, M.G., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C.A., Deschamps, V., Andrade, G.C., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Touvier, M., 2020. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med.* 17, 1–19. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003256>

Bjorntorp, P., Bray, G.A., Carroll, K.K., Chuchalin, A., Dietz, W.H., Ehrlich, G.E., Hill, J.O., Pi-Sunyer, F.X., Saris, W.H.M., Seidell, J.C., Zimmet, P., 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Tech. Rep. Ser. [https://doi.org/ISBN 92 4 120894 5](https://doi.org/ISBN%2092%204%20120894%205)

Bodnar, L.M., Wisner, K.L., 2005. Nutrition and depression: Implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol. Psychiatry* 58, 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.009>

Bok, E., Jo, M., Lee, S., Lee, B.R., Kim, J., Kim, H.J., 2019. Dietary restriction and neuroinflammation: A potential mechanistic link. *Int. J. Mol. Sci.* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20030464>

C. A., M., G., C., R., L., J-C, M., Patrícia, J., Ana Paula, M., Daniela, C., Maria, L., Camila, P.D.R., Giovanna, C., Priscila, M., Carla, M., Eurídice, M., Larissa, B., Sattamini, 2016. O Sistema Alimentar Classificação dos alimentos . *Saúde Pública. World Nutr.* 7, 28–40.

Canhada, S.L., Luft, V.C., Giatti, L., Duncan, B.B., Chor, D., Fonseca, M.D.J.M.D., Matos, S.M.A., Molina, M.D.C.B., Barreto, S.M., Levy, R.B., Schmidt, M.I., 2020. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health

(ELSA-Brasil). *Public Health Nutr.* 23, 1076–1086.  
<https://doi.org/10.1017/S1368980019002854>

Chae, W.R., Schienkiewitz, A., Du, Y., Hapke, U., Otte, C., Michalski, N., 2022. Comorbid depression and obesity among adults in Germany: Effects of age, sex, and socioeconomic status. *J. Affect. Disord.* 299, 383–392.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.025>

Gomes Domingos, A.L., Miranda, A.E. da S., Pimenta, A.M., Hermsdorff, H.H.M., Oliveira, F.L.P. de, dos Santos, L.C., Lopes, A.C.S., Martínez González, M.Á., Bressan, J., 2018. Cohort Profile: The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME). *Int. J. Epidemiol.* 1–10. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy152>

Gómez-Donoso, C., Sánchez-Villegas, A., Martínez-González, M.A., Gea, A., Mendonça, R. de D., Lahortiga-Ramos, F., Bes-Rastrollo, M., 2020. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur. J. Nutr.* 59, 1093–1103. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01970-1>

Gorgulho, B.M., Santos, R.D.O., Teixeira, J.A., Baltar, V.T., Marchioni, D.M., 2018. Lunch quality and sociodemographic conditions between Brazilian regions. *Cad. Saude Publica* 34. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00067417>

Guimarães, J.S., Mais, L.A., Leite, F.H.M., Horta, P.M., Santana, M.O., Martins, A.P.B., Claro, R.M., 2020. Ultra-processed food and beverage advertising on Brazilian television by International Network for Food and Obesity/Non-Communicable Diseases Research, Monitoring and Action Support benchmark. *Public Health Nutr.* 23, 2657–2662. <https://doi.org/10.1017/S1368980020000518>

Jia, Y., Li, F., Liu, Y.F., Zhao, J.P., Leng, M.M., Chen, L., 2017. Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 149, 138–148.  
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.04.026>

Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Hendrikse, J., Sabiston, C.M., Stubbs, B., 2019. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 107, 525–539.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.040>

- Lane, M.M., Davis, J.A., Beattie, S., Gómez-Donoso, C., Loughman, A., O'Neil, A., Jacka, F., Berk, M., Page, R., Marx, W., Rocks, T., 2021. Ultra-processed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes. Rev.* 22, 1–19. <https://doi.org/10.1111/obr.13146>
- Lawrence, M.A., Baker, P.I., 2019. Ultra-processed food and adverse health outcomes. *BMJ* 365, 1–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2289>
- Louzada, M.L. da C., Martins, A.P.B., Canella, D.S., Baraldi, L.G., Levy, R.B., Claro, R.M., Moubarac, J.C., Cannon, G., Monteiro, C.A., 2015. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev. Saude Publica* 49, 1–11. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049006132>
- Martínez-González, M.A., Sánchez-Villegas, A., 2016. Food patterns and the prevention of depression. *Proc. Nutr. Soc.* 75, 139–146. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000045>
- Miranda, A.E. da S., Ferreira, A.V.M., Oliveira, F.L.P. de, Hermsdorff, H.H.M., Bressan, J., Pimenta, A.M., 2017. Validation of Metabolic Syndrome and Its Self Reported Components in the Cume Study. *REME Rev. Min. Enferm.* 21, 1–7. <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20170079>
- Molendijk, M., Molero, P., Ortuño Sánchez-Pedreño, F., Van der Does, W., Angel Martínez-González, M., 2018. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J. Affect. Disord.* 226, 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.022>
- Monteiro, C.A., Levy, R.B., Claro, R.M., Castro, I.R.R. de, Cannon, G., 2010. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad. Saude Publica* 26, 2039–2049. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2010001100005>
- Moradi, S., Entezari, M.H., Mohammadi, H., Jayedi, A., Lazaridi, A.V., Kermani, M. ali H., Miraghajani, M., 2021. Ultra-processed food consumption and adult obesity risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 0, 1–12. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1946005>

Nardocci, M., Polsky, J.Y., Moubarac, J.C., 2021. Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults. *Can. J. Public Heal.* 112, 421–429. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00429-9>

National Research Council, 2010. The Etiology of Depression, in: *Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention*. National Academies Press, Washington, p. 488.

Oenning, N.S.X., De Goulart, B.N.G., Ziegelmann, P.K., Chastang, J.F., Niedhammer, I., 2019. Associations between occupational factors and self-rated health in the national Brazilian working population. *BMC Public Health* 19, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7746-5>

Oliveira, T.M.S., Bressan, J., Pimenta, A.M., Martínez-González, M.Á., Shivappa, N., Hébert, J.R., Hermsdorff, H.H.M., 2020. Dietary inflammatory index and prevalence of overweight and obesity in Brazilian graduates from the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME project). *Nutrition* 71. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110635>

Pagliai, G., Dinu, M., Madarena, M.P., Bonaccio, M., Iacoviello, L., Sofi, F., 2021. Consumption of ultra-processed foods and health status: A systematic review and meta-Analysis. *Br. J. Nutr.* 125, 308–318. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002688>

Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. *Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal*, Ibgc.

Pillai, A., Howell, K.R., Ahmed, A.O., Weinberg, D., Allen, K.M., Bruggemann, J., Lenroot, R., Liu, D., Galletly, C., Weickert, C.S., Weickert, T.W., 2016. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 21, 686–692. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.96>

Pratt, W.E., Lin, P., Pierce-Messick, Z., Ilesanmi, A.O., Clissold, K.A., 2017. Contrasting effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor stimulation of the nucleus accumbens or ventral tegmentum on food intake in the rat. *Behav. Brain Res.* 323, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.031>

Rauber, F., Louzada, M.L. da C., Steele, E.M., Millett, C., Monteiro, C.A., Levy, R.B., 2018. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10050587>

Rezende-Alves, K., Hermsdorff, H.H.M., Miranda, A.E.D.S., Lopes, A.C.S., Bressan, J., Pimenta, A.M., 2021. Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). *Public Health Nutr.* 24, 4071–4079. <https://doi.org/10.1017/S1368980020002074>

Rocha, D.M., Bressan, J., Hermsdorff, H.H., 2017. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. *Sao Paulo Med. J.* 135, 157–168. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.008607072016>

Santos, B.F., Oliveira, H.N., Miranda, A.E.S., Hermsdorff, H.H.M., Bressan, J., Vieira, J.C.M., Bando, M.M., Barros, H.L., Oliveira, F.L.P., Pimenta, A.M., 2021. Research quality assessment: Reliability and validation of the self-reported diagnosis of depression for participants of the Cohort of Universities of Minas Gerais ( CUME project ). *J. Affect. Disord. Reports* 6.

Silva Meneguelli, T., Viana Hinkelmann, J., Hermsdorff, H.H.M., Zulet, M.Á., Martínez, J.A., Bressan, J., 2020. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 71, 678–692. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1725961>

Smagula, S.F., Lotrich, F.E., Aizenstein, H.J., Diniz, B.S., Krystek, J., Wu, G.F., Mulsant, B.H., Butters, M.A., Reynolds, C.F., Lenze, E.J., 2017. Immunological biomarkers associated with brain structure and executive function in late-life depression: exploratory pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32, 692–699. <https://doi.org/10.1002/gps.4512>

Wang, K., Zhao, Y., Nie, J., Xu, H., Yu, C., Wang, S., 2021. Higher HEI-2015 score is associated with reduced risk of depression: Result from NHANES 2005-2016. *Nutrients* 13, 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu13020348>

WHO., 2008. Global Physical Activity Questionnaire ( GPAQ ) WHO STEPwise approach to NCD risk factor surveillance. *Surveill. Popul. Prev. Prev. Noncommunicable Dis. Dep.* 1–3.

Willett, Walter C; Stampfer, M., 1986. Total energy intake: implications for epidemiologic analysis. *Am. J. Epidemiol.* 1, 17–27.

World Health Organization (WHO), 2021. Depression [WWW Document]. URL [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_3)

Zheng, L., Sun, J., Yu, X., Zhang, D., 2020. Ultra-Processed Food Is Positively Associated With Depressive Symptoms Among United States Adults. *Front. Nutr.* 7, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.600449>

## 6.2 Artigo 2

### **Association between consumption of ultra-processed foods and BMI trajectory in Brazilian adults: A 6-year prospective analysis (CUME study)**

Authors

Arieta Carla Gualandi Leal<sup>a\*</sup>, Josefina Bressan<sup>b</sup>, Leidjaira Juvanhol Lopes<sup>c</sup>, Adriano Marçal Pimenta<sup>d</sup>, Helen Hermana Miranda Hermsdorff<sup>e</sup>.

#### **Abstract**

**Objective:** To identify and evaluate the association between BMI trajectories and the consumption of ultra-processed foods in highly educated Brazilian adults in six years of follow-up. **Methods:** This longitudinal study included 1012 participants (M = 347 and F = 665, average age 37.8 years) from Cohort of Universities of Minas Gerais – CUME Project, Brazil. Ultra-processed food (UPF) consumption (in % of daily energy intake, DEI), as defined by the NOVA food classification system, was assessed at baseline using a validated 144-item semiquantitative food frequency questionnaire. Stata's Traj plugin was applied to identify the sample's BMI trajectory patterns. Multinomial regression models were used to evaluate the relationship between UPF consumption and BMI trajectories. **Results:** After a six-year follow-up, three patterns of BMI trajectories were identified: normal-weight pattern, overweight pattern and obesity pattern. The average consumption of UPA was 25% of the DEI. Participants in the highest quartile of UPF consumption (33 to 72% of DEI) were more likely to be in the obesity pattern (OD = 2.50 95% CI = 1.17–5.33) than those in the lowest quartile (4 to 17% of DEI), after adjustment for potential confounders. **Conclusion:** Greater consumption of UPF is a risk factor for the development of obesity pattern in Brazilian adults in long-term.

**Key words:** Trajectory analysis, BMI, longitudinal study, ultra-processed foods, CUME study

## 1. Introduction

Obesity is considered an important public health problem due to its adverse impact on the health of individuals<sup>1</sup>, in addition to being the disease whose frequency has increased the most since 1990. Currently, there has even been talk about the transition from obesity, since which is used to describe trends in important health outcomes. The global prevalence of overweight is 38% and has increased by 1.8% since 2017, with a projection of a further 2.8% increase by 2035<sup>2</sup>. In Brazil, it is estimated that 19.8% of the population is affected by obesity, with a higher occurrence among women (20.7%) than men (18.7%)<sup>2</sup>. In turn, trajectories are good markers of risk factors, because unlike the incidence of obesity, they can identify BMI patterns and thus differentiate the chronology of overweight and obesity events, as well as the speed and acceleration of weight gain<sup>8</sup>.

Concomitant to this, there has also been an increase in the volume of ultra-processed foods (UPF) for the global food supply<sup>3</sup>. UPF are considered industrial formulations that aim for practicality and low cost, in addition to being rich in calories, having high palatability and concentrations reduced levels of important nutrients for maintaining health<sup>4</sup>. In this sense, scientific literature has shown that the consumption of these foods is associated with obesity<sup>5</sup>, chronic diseases<sup>6</sup> and mortality from all causes<sup>7</sup>. However, as far as we know, there is no knowledge of research that has evaluated the trajectory of BMI with UPF consumption in adults.

Thus, the objective of this study is to identify BMI trajectories and its association with UPF consumption in Brazilian adults participating in the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME).

## 2. Method

### 2.1 CUME study

The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME) is a longitudinal study, of the open cohort type, that is, with each data collection, new participants can join the study. The study began in 2016 and its main objective is to evaluate changes in dietary patterns and the development of chronic non-communicable diseases over time<sup>9</sup>.

Briefly, participants receive an invitation and a link to complete the online questionnaire regarding their follow-up time in the study via email. The baseline

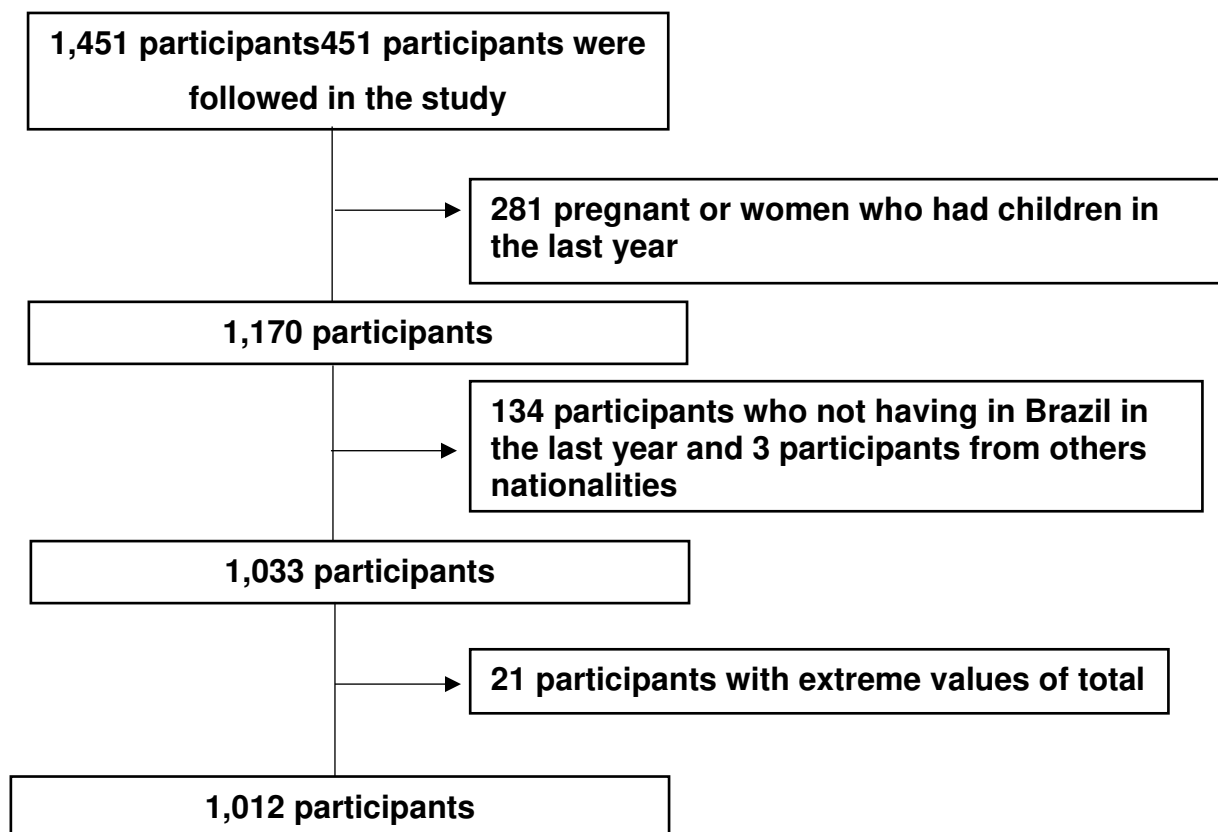
questionnaire collects information on sociodemographic and lifestyle issues, in addition to the food frequency and consumption questionnaire (FFQ), which was specifically validated for our population<sup>10</sup>. The follow-up questionnaires have questions regarding the development of diseases and changes in lifestyle and weight. The questionnaires can be available on the study website: <https://www.projetocume.com.br/questionario>

The study was approved by the human research ethics committees of all participating institutions (UFMG: 07223812.3.3001.5153, UFV: 4483415.5.1001.5149, UFOP: 44483415.5.2003.5150, UFLA: 44483415.5.2002.5148, UFJF: 4483415.5.5133, UFVJM: 44483415.5.2005.5108, and UNIFAL: 44483415.5.2002.5148) and was conducted by the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

## 2.2 Study population

During six years (2016 to 2022) 1,451 participants were followed in the study, however, some were not included in the analyses: women who became pregnant in the last year (n=281), individuals who did not reside in Brazil or who were of other nationalities (n=137) and individuals with energy intake <500kcal/d or > 6000 kcal/d (n=21)<sup>11</sup>. Thus, the final sample of this study was 1,012 participants (Fig.1).

Figure 1 – Flow chart of participant selection for this study, CUME project (2016-2022).



### 2.3 Outcome variable: trajectory of BMI

Group-based trajectory modeling (GBTM) using the 'traj' command in Stata version 13.0 was employed to ascertain latent classes of BMI trajectories. Repeated BMI measurements, derived from self-reported weight and height, were essential for constructing these models. Prior validation of these variables had been conducted for participants within the CUME study<sup>12</sup>. Baseline BMI and subsequent measurements at 2, 4, and 6 years of follow-up were calculated, resulting in four BMI data points. In instances where weight data was missing, values were imputed as the self-reported weight from the last completed questionnaire. The percentage of imputed values accounted for less than 1% of the total sample. The trajectory calculation was carried out using the method described by Lennon and collaborators (2018).

### 2.4 Exposure assessment: UPF consumption

Food consumption data were obtained by completing the FFQ containing 144 food-items and validated specifically for the population<sup>10</sup>. When completing the questionnaire, the participant indicates the frequency (daily, weekly, monthly or annual) of consumption, as well as the quantity and portion size. To facilitate completion and avoid possible inaccuracies, 96 images of food and serving utensils were made available alongside the questionnaire. This information was then converted into daily consumption to determine the quantities in g/d or ml/d of foods and nutrients, according to Brazilian food composition tables.

The NOVA classification, which categorizes foods based on their level of processing, was employed to delineate ultra-processed foods<sup>4</sup>. Hence, the 144 foods listed in the FFQ were classified into four food groups (unprocessed/minimally processed, culinary ingredients, processed foods, and UPF). For this study, we specifically focused on the UPF group. This categorization was conducted by researchers affiliated with the CUME study and has been utilized in prior research<sup>14,15</sup>.

## 2.5 Covariates

We utilized several sociodemographic variables, including sex (female or male), age (in years), marital status (married or single), and family income (in reais per month). Additionally, lifestyle factors were incorporated: excessive alcohol consumption (yes or no), smoking status (yes/no), nightly sleep duration ( $\leq 6$  hours / 7 to 9 hours /  $\geq 9$  hours), and engagement in physical exercise (categorized as active, insufficiently active, or inactive). For the determination of active individuals, we adhered to the guidelines of the World Health Organization (2010), considering those who engaged in  $>150$  minutes per week of moderate-intensity activity or  $>75$  minutes per week of vigorous-intensity activity as active.

## 2.6 Statistical analysis

Categorical variables referring to participants' baseline characteristics were evaluated by frequency, mean and standard deviation ( $\pm$ SD), respectively, according to BMI trajectories and UPF consumption quartiles. Linear trend tests in increasing categories were performed by assigning medians to each category to measure

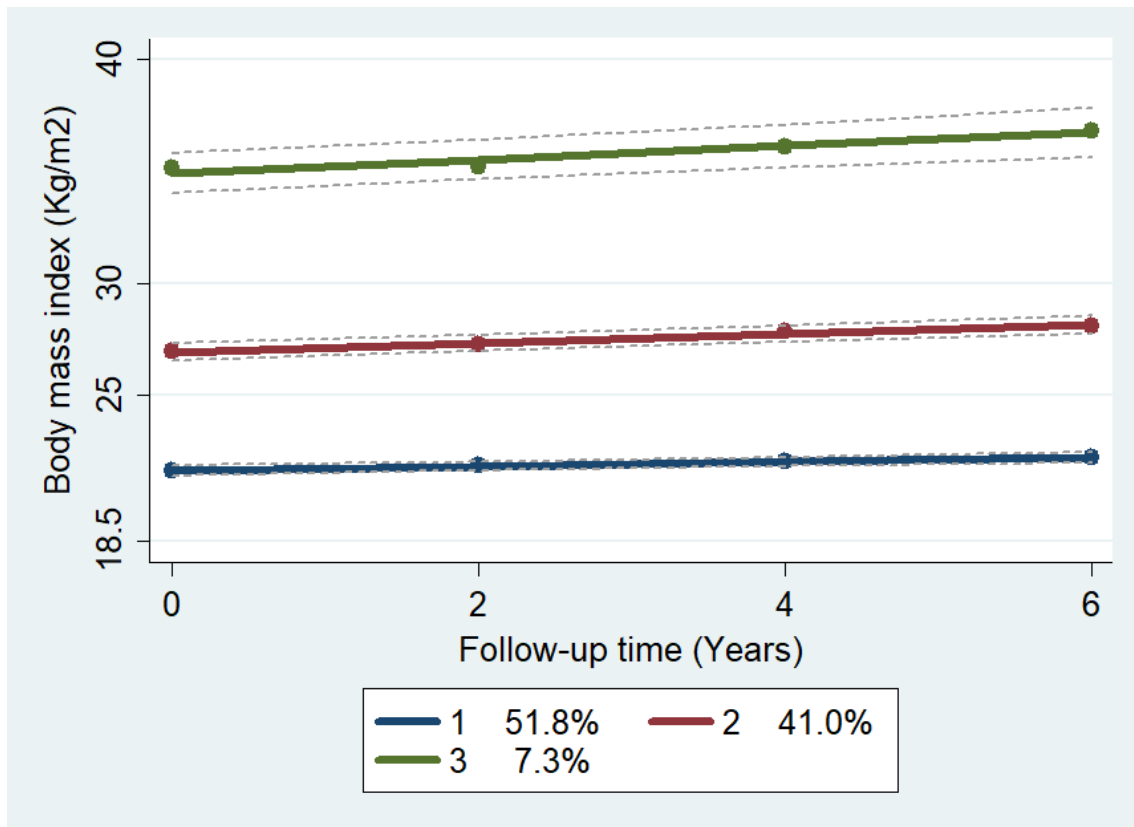
differences between consumption groups. For continuous variables, the Mann-Whitney test was applied.

We constructed a causal diagram (directed acyclic graph - DAG) based on existing scientific literature to identify potential confounding factors in the association between UPF consumption and BMI trajectories (see Supplementary Figure 1). Subsequently, multinomial regression analysis was conducted to assess the relationship between ultra-processed food consumption and BMI trajectories over the follow-up period.

Regression model one was adjusted for sex (female/male) and age (years). Model 2 included further adjustments for marital status (single/married), energy consumption (continuous, kcal/day), family income (in reais per month), smoking (yes/no), excessive alcohol consumption (yes/no), sleep duration (<6h/7 to 9h/>9h per night), and physical activity levels (active/insufficiently active/inactive). Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated using the lowest quartile of consumption and trajectory 1 (normal weight) as the reference categories.

## Results

A total of 1,012 people (665 [65.7%] women and 347 [34.3%] men), with a mean age of 37.8 years were followed for six years. Three BMI trajectories were identified: trajectory pattern 1 which represents the BMI in the normal weight range (BMI 18.5 to 24.9kg/m<sup>2</sup>) and included 51.8% of participants; trajectory pattern 2 which represents BMI in the overweight range (BMI 25 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>) and included 41% of participants and trajectory pattern 3 which represents BMI in the obesity range (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) and included 7.3% of the sample (Fig 2).



**Figure 2 - Weight growth patterns were represented by three BMI trajectories (y-axis) over six years of follow-up (x-axis). Trajectory 1 with mean BMI in normal weight (blue line), trajectory 2 (red line) with mean BMI in overweight and trajectory 3 (green line) with mean BMI in obesity.**

Regarding, characteristics of CUME’s participants in each BMI trajectory (Table 1), the highest average age is in the overweight trajectory pattern, while the majority of women were in the normal weight trajectory, while single individuals with higher monthly income were more frequent in obesity trajectory. In relation to food consumption, individuals on the normal weight trajectory consumed more minimally processed foods, while greater consumption of ultra-processed foods was more frequent in individuals on the obese BMI trajectory pattern. Furthermore, individuals on the obesity trajectory also had higher consumption of proteins, total lipids, saturated fat, monounsaturated, polyunsaturated and trans fats, as well as folic acid and magnesium.

Table 1 – Baseline characteristics according to the BMI trajectories, CUME study (n=1,012)

Baseline characteristics	Trajectories			p trend
	Normal weight (n=525)	Overweight (n=414)	Obesity (n=73)	
Age, years (SD)	36.1 ± 10.2	39.7 ± 10.1	39.3 ± 10.2	<b>&lt;0.001</b>
Female, n (%)	397 (75.6)	218 (62.6)	50 (68.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Marital status, n (%)</b>				
Single	298 (56.8)	195 (47.1)	45 (61.6)	<b>0.004</b>
Family income, Real \$	9,099 (6,441)	10,674 (7,062)	18,724 (86,940)	<b>0.026</b>
Current smoker, n (%)	48 (9.1)	40 (9.6)	8 (11.0)	0.873
<b>Physical activity, n (%)</b>				
Inactive	120 (22.9)	99 (23.9)	22 (30.1)	0.064
Insufficiently active	128 (24.4)	75 (18.1)	19 (26.0)	
Active	277 (52.7)	240 (57.9)	32 (43.8)	
<b>Sleep</b>				
≤ 6h/d	178 (33.9)	137 (63.3)	21 (28.7)	0.451
7 to 9 h/d	318 (60.6)	262 (63.3)	50 (68.5)	
> 9h/d	29 (5.5)	15 (3.6)	2 (2.7)	
<b>Food intake, % DEI</b>				
Minimally processed foods	66.2 ± 13.0	65.0 ± 15.5	63.6 ± 11.4	<b>&lt;0.001</b>
Processed foods	9.8 ± 5.7	10.8 ± 6.1	10.5 ± 6.1	0.432
UPF	25.5 ± 11.4	25.2 ± 10.7	27.2 ± 10.6	<b>0.049</b>
Energy intake, kcal/d	2,279 ± 870	2,507 ± 1,012	2,711 ± 1,113	<b>0.001</b>
Carbohydrates, g/d	260.6 ± 107.9	272.6 ± 114.1	282.3 ± 123.9	0.193
Protein, g/d	98.2 ± 46.9	113.5 ± 61.8	124.2 ± 63.8	<b>&lt;0.001</b>
Lipid, g/d	89.9 ± 42.7	101.2 ± 54.3	115.9 ± 57.7	<b>&lt;0.001</b>
SFA, g/d	31.0 ± 15.0	34.8 ± 19.0	41.8 ± 21.5	<b>&lt;0.001</b>
MUFA, g/d	32.6 ± 16.4	36.5 ± 21.4	40.9 ± 21.6	<b>&lt;0.001</b>
PUFA, g/d	18.2 ± 10.1	20.3 ± 12.1	21.3 ± 10.6	<b>0.003</b>
TRANS fat, g/d	1.1 ± 0.99	1.2 ± 1.1	1.7 ± 1.4	<b>0.001</b>
Fiber g/d	26.7 ± 14.2	27.5 ± 14.2	27.8 ± 12.4	0.316
Vitamin C, mg/d	264.7 ± 252.7	269.7 ± 264.2	261.5 ± 190.0	0.941
Vitamin D, mg/d	155.2 ± 119.3	171.8 ± 143.4	176.9 ± 108.0	0.097
Vitamin E, mg/d	8.8 ± 5.3	8.8 ± 4.8	9.3 ± 5.0	0.213
Folic acid, mcg/d	485.6 ± 219.4	513.9 ± 249.8	526.5 ± 220.9	<b>0.016</b>
Magnesium, mg/d	374.1 ± 158.4	400.6 ± 174.7	411.1 ± 163.7	<b>0.023</b>

Data are absolute frequency (relative frequency) and mean  $\pm$  standard deviation (SD)  
Mann-Whitney for continuous variables  
DEI, daily energy intake. UPF – Ultra-processed food

Participants were also characterized regarding their consumption of ultra-processed foods. Individuals with the highest consumption (quartile 4) were younger, practiced less physical exercise and consumed less protein, fiber, vitamin C, D and E. They also had a higher consumption of saturated fat, MUFA, PUFA and *trans* fat (Table 2).

Table 2 - Baseline characteristics according to ultra-processed food consumption (% daily energy intake), CUME study (n=1,012)

Baseline characteristics	Quartiles				p trend
	Q1 (n=253)	Q2 (n=253)	Q3 (n=253)	Q4 (n=253)	
Age, years (SD)	40.3 ± 10.9	39.0 ± 10.3	37.9 ± 10.4	34.1 ± 8.3	<b>&lt;0.001</b>
Female, n (%)	173 (68.4)	153 (60.5)	166 (65.6)	173 (68.4)	0.197
<b>Marital status, n (%)</b>					
Single	126 (49.8)	124 (49.0)	127 (50.2)	161 (63.6)	<b>0.002</b>
Family income, Real \$	9,801 ± 6,747	10,184 ± 7,107	12,562 ± 46,993	9,203 ± 6,349	<b>&lt;0.001</b>
Current smoker, n (%)	19 (7.5)	17 (6.7)	29 (11.5)	31 (12.2)	0.078
<b>Physical activity, n (%)</b>					
Inactive	43 (17.0)	55 (21.7)	65 (25.7)	78 (30.8)	<b>0.015</b>
Insufficiently active	58 (23.0)	62 (24.5)	56 (22.1)	46 (18.2)	
Active	152 (60.1)	136 (53.7)	132 (52.2)	129 (51.0)	
<b>Sleep (%)</b>					
≤ 6h/d	93 (36.7)	61 (24.1)	91 (36.0)	91 (36.0)	<b>0.035</b>
7 to 9 h/d	148 (58.5)	181 (71.5)	149 (59.0)	152 (60.1)	
> 9h/d	12 (4.7)	11 (4.3)	13 (5.1)	10 (3.9)	
UPF, % DEI	4 - 17	18 - 24	25 - 32	33 - 72	-
Energy intake, kcal/d	2,429 ± 974	2,404 ± 905	2,398 ± 977	2,384 ± 979	0.539
Carbohydrates, g/d	261.7 ± 117.5	275.5 ± 109.4	267.7 ± 107.5	263.5 ± 112.9	0.505
Protein, g/d	115.4 ± 68.4	104.4 ± 45.2	106.7 ± 56.9	98.9 ± 47.1	<b>&lt;0.001</b>
Lipid, g/d	97.7 ± 56.2	93.7 ± 44.1	94.9 ± 49.0	103.3 ± 47.7	<b>0.001</b>
SFA, g/d	31.3 ± 18.8	32.7 ± 15.5	34.1 ± 18.2	35.5 ± 17.1	<b>0.015</b>
MUFA, g/d	36.2 ± 23.7	33.9 ± 16.2	33.9 ± 18.1	35.1 ± 17.6	<b>&lt;0.001</b>
PUFA, g/d	19.9 ± 12.7	18.9 ± 9.7	18.4 ± 10.1	19.9 ± 11.4	0.356
TRANS fat, g/d	0.8 ± 0.7	1.1 ± 0.8	1.3 ± 1.0	1.6 ± 1.3	<b>&lt;0.001</b>
Fiber g/d	31.2 ± 16.6	28.9 ± 14.6	25.6 ± 11.9	22.8 ± 11.1	<b>&lt;0.001</b>
Alcohol intake, g/d	5.9 ± 10.1	5.9 ± 7.6	6.5 ± 12.0	5.8 ± 7.9	0.797

Vitamin C, mg/d	331.0 ± 315.7	296.8 ± 251.9	256.6 ± 248.1	181.6 ± 142.7	<b>&lt;0.001</b>
Vitamin D, mg/d	188.7 ± 158.9	157.1 ± 113.5	171.9 ± 133.6	136.4 ± 97.3	<b>&lt;0.001</b>
Vitamin E, mg/d	10.1 ± 6.0	9.1 ± 5.4	8.2 ± 3.8	8.1 ± 4.7	<b>&lt;0.001</b>
Folic acid, mcg/d	525.7 ± 275.9	523.1 ± 238.4	483.2 ± 199.6	468.7 ± 205.1	<b>0.009</b>
Magnesium, mg/d	435.2 ± 196.3	397.3 ± 161.6	374.1 ± 144.1	343.9 ± 144.1	<b>&lt;0.001</b>

Data are absolute frequency (relative frequency) and mean ± standard deviation (SD)

Mann-Whitney for continuous variables

DEI, daily energy intake. UPF – Ultra-processed food

According to the Table 3, greater consumption of ultra-processed foods (4<sup>th</sup> quartile) is positively associated with obesity BMI trajectories over six years (OR: 2.50; 95% CI 1.17 – 5.33), regardless of confounding factors.

Table 3 – Odds ratio (OD) and confidence interval (95% CI) of overweight and obesity trajectories, according to the consumption of ultra-processed foods (% daily energy intake), CUME study (n=1,012).

	BMI trajectories			
	Overweight		Obesity	
	OR (CI:95%)	p trend	OR (CI:95%)	p trend
Model 1*				
Q1 – UPF	(ref)		(ref)	
Q2 – UPF	1.52 (0.70 – 3.29)	0.279	1.52 (0.70 – 3.29)	0.279
Q3 – UPF	1.01 (0.69 – 1.48)	0.939	1.60 (0.75 – 3.39)	0.218
Q4 – UPF	1.47 (0.99 – 2.17)	0.053	<b>2.67 (1.27 – 5.62)</b>	<b>0.009</b>
Model 2**				
Q1 – UPF	(ref)		(ref)	
Q2 – UPF	1.24 (0.85 – 1.83)	0.253	1.53 (0.70 – 3.33)	0.280
Q3 – UPF	1.02 (0.69 – 1.51)	0.886	1.54 (0.72 – 3.31)	0.260
Q4 – UPF	1.48 (0.99 – 2.20)	0.051	<b>2.50 (1.17 – 5.33)</b>	<b>0.018</b>

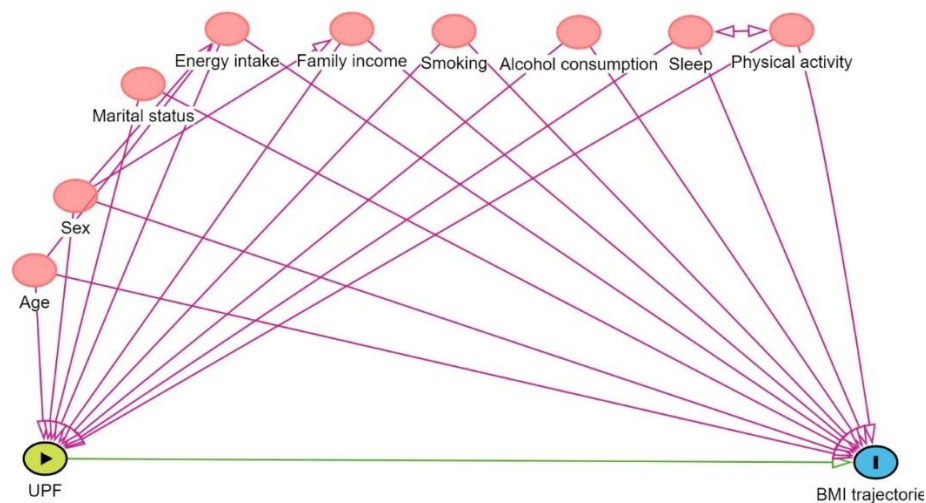
\*Adjusted for Sex and age

\*\* Adjusted for model 1 + marital status (single/married), energy intake (continuous, kcal/day), family income (real per month), smoking (yes/no), Binge drink (yes/no), sleep (<7h/ 7 to 9/ >9h per night), physical activity (active/insufficiently active/ inactive).

UPF – Ultra-processed food

Q1 = 4 to 17% DEI of UPF; Q2 = 18 to 24% DEI; Q3 = 25 to 32% DEI; Q4 = 33 to 72% DEI

Supplementary figure - DAG created to identify possible confounders of the association between weight trajectory and the consumption of UPF (% daily energy intake).



Fonte: elaboração própria

## Discussion

This study examined the association between three BMI trajectories and UPF consumption in highly educated individuals over 6 years. The results showed that individuals identified in the obesity trajectory pattern consumed more UPF foods when compared to individuals identified in the eutrophic pattern. There is a growing number of studies showing the association between UPF consumption and the incidence of obesity (Mendonça et al., 2016; Mambrini et al., 2023), increased waist circumference<sup>18,19</sup> and adiposity<sup>20</sup>. However, as far as we know, there are no studies that have evaluated the trajectory of BMI and the consumption of UPF foods in the adult population. A study carried out with adolescents found results similar to ours, in which adolescents with higher UPF consumption showed a trajectory of greater adiposity in three years of follow-up<sup>21</sup>. Our results significantly expand their findings by including adults with high education and purchasing power, as there is a tendency for UPF consumption to increase among this population<sup>22</sup>.

We cannot infer a single mechanism that explains this association between UPF consumption and the obesity trajectory, but some factors must be considered, such as: the physicochemical and economic characteristics of these foods. These are foods that aim to generate profits for the food industry, and therefore, they are practical to consume and have high palatability, which causes an increase in their intake<sup>4</sup>.

Furthermore, they have high energy density and, consequently, can lead to obesity<sup>5</sup>. Furthermore, they are nutritionally poor, have low concentrations of vitamins, minerals, fiber and bioactive compounds and, on the other hand, are rich in refined carbohydrates, added sugars, total fat and saturated fat and chemical additives, which are associated with low diet quality<sup>20</sup> and development of chronic diseases<sup>23–25</sup>. Some research suggests that the high consumption of food additives, such as sweeteners, preservatives, emulsifiers and dyes, can alter the intestinal microbiota, resulting in an increase in the number of intestinal bacteria with pathogenic potential and, thus, resulting in weight gain and increased risk of developing metabolic syndrome<sup>26,27</sup>.

It is complex to assert causality, so it is not known whether it was high consumption of UPF that led to obesity or whether it was obesity that increased UPF consumption. However, when analyzing the trajectory graph (Fig.2), it is interesting to note that there is an increasing trend in BMI in the three trajectory patterns, that is, over the six years of follow-up there was a tendency for BMI to increase in this population.

Furthermore, our results showed that participants with higher UPF consumption had a lower intake of nutrients such as proteins, fiber, vitamins C, D and E. This can be justified by the nutritional poverty of UPF foods, that is, as previously mentioned, these foods have a low concentration of nutritional compounds<sup>4</sup>. A meta-analysis evaluated UPF consumption and diet quality in surveys of nationally representative samples. The results showed that among macronutrients, UPF consumption was positively associated with total fat and saturated fat, and negatively associated with protein, fiber, potassium, magnesium, vitamin C, vitamin D, zinc, phosphorus, vitamin B12 and niacin<sup>28</sup>, which reinforces our results.

Regarding the characteristics of the participants with the highest consumption of UPF, they were younger, single, sedentary and had a higher frequency of smoking. These are characteristics also observed in other studies conducted on UPF consumption<sup>29,30</sup>. Furthermore, there is a global trend towards increased consumption of UPF, mainly due to its practicality, low cost and high palatability. Young adults, for the most part, have a more exhaustive work routine, occupying up to 16 hours of their day with work<sup>22</sup>.

Some limitations of this research should be mentioned, such as: the cohort has a specific population, which prevents extrapolating these results to the general population. Finally, as in any observational study, the possibility of residual confounding could not be excluded. The study also has strengths, such as: evaluating trajectories allows identifying the moment of onset of obesity, the duration of excess weight, the speed and acceleration of weight gain and, consequently, adiposity. Furthermore, the study validated specific questions for this population (diagnosis of depression, FFQ, self-reported weight, height), which increases the reliability and robustness of the data. Also, the relatively large sample size and long follow-up period are also relevant issues.

In conclusion, high consumption of ultra-processed foods is associated with a greater chance of have obesity pattern long-term among Brazilian adults with high scholarship. Therefore, strategies aimed at reducing the consumption of this food group must be outlined, while the application of trajectory analysis would be a useful analysis for obesity longitudinal studies.

## References

1. World Health Organization (WHO). Obesity [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
2. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023 Report. 2023;(March). Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
3. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev.* 2013;14(S2):21–28.
4. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IRR de, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saude Publica.* 2010;26(11):2039–2049.
5. Mambrini SP, Menichetti F, Ravella S, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Incidence of Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: A Systematic Review of Prospective Studies. *Nutrients.* 2023;15(11).
6. Silva Meneguelli T, Viana Hinkelmann J, Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Martínez JA, Bressan J. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr [Internet].* Taylor & Francis; 2020;71(6):678–692. Available from: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1725961>

7. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, López-García E, et al. Consumption of Ultra-Processed Foods and Mortality: A National Prospective Cohort in Spain. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2019;94(11):2178–2188. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.035>
8. Jones BL, Nagin DS. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociol Methods Res*. 2015;35(4):542–571.
9. Gomes Domingos AL, Miranda AE da S, Pimenta AM, et al. Cohort Profile: The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME). *Int J Epidemiol* [Internet]. 2018;(July):1–10. Available from: <https://academic.oup.com/ije/advance-article/doi/10.1093/ije/dyy152/5060606>
10. Azarias HG de A, Marques-Rocha JL, Miranda AE da S, et al. Online Food Frequency Questionnaire From the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME Project, Brazil): Construction, Validity, and Reproducibility. *Front Nutr*. 2021;8(September):1–12.
11. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
12. Miranda AE da S, Ferreira AVM, Oliveira FLP de, Hermsdorff HHM, Bressan J, Pimenta AM. Validation of Metabolic Syndrome and Its Self Reported Components in the Cume Study. *REME Rev Min Enferm* [Internet]. 2017;21:1–7. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1415-2762.20170079>
13. Lennon H, Kelly S, Sperrin M, et al. Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling. *BMJ Open*. 2018;8(7).
14. Rezende-Alves K, Hermsdorff HHM, Miranda AEDS, Lopes ACS, Bressan J, Pimenta AM. Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). *Public Health Nutr*. 2021;24(13):4071–4079.
15. Leal ACG, Lopes LJ, Rezende-Alves K, Bressan J, Pimenta AM, Hermsdorff HHM. Ultra-processed food consumption is positively associated with the incidence of depression in Brazilian adults (CUME project). *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier B.V.; 2023;328(February):58–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.120>
16. World Health Organization (WHO). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010;
17. Deus Mendonça R De, Pimenta AM, Gea A, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: The University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1433–1440.

18. Crimarco A, Landry MJ, Gardner CD. Ultra-processed Foods, Weight Gain, and Co-morbidity Risk. *Curr Obes Rep* [Internet]. Springer US; 2022;11(3):80–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00460-y>
19. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr*. 2020;23(6):1076–1086.
20. Shim J-S, Ha KH, Kim DJ, Kim HC. Diet quality partially mediates the association between ultraprocessed food consumption and adiposity indicators. *Obesity* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2023 Sep 1;31(9):2430–2439. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.23853>
21. Cunha DB, Costa THM Da, Veiga GV Da, Pereira RA, Sichieri R. Ultra-processed food consumption and adiposity trajectories in a Brazilian cohort of adolescents: ELANA study. *Nutr Diabetes* [Internet]. Springer US; 2018;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-018-0043-z>
22. Zhang Y, Giovannucci EL. Ultra-processed foods and health: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. Taylor & Francis; 2023 Dec 10;63(31):10836–10848. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2084359>
23. Valicente VM, Peng CH, Pacheco KN, et al. Ultraprocessed Foods and Obesity Risk: A Critical Review of Reported Mechanisms. *Adv Nutr* [Internet]. The Author(s); 2023;14(4):718–738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.006>
24. Lane MM, Davis JA, Beattie S, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2021 Mar 1;22(3):e13146. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.13146>
25. Ostfeld RJ, Allen KE. Ultra-Processed Foods and Cardiovascular Disease: Where Do We Go From Here? *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1532–1534.
26. Haghghatdoost F, Atefi M, Mohammadifard N, Daryabeygi-Khotbehsara R, Khosravi A, Mansourian M. The relationship between ultraprocessed food consumption and obesity indicators in Iranian adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier; 2022 Sep 1;32(9):2074–2085. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.05.019>
27. Lane MM, Davis JA, Beattie S, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev*. 2021;22(3):1–19.
28. Martini D, Godos J, Bonaccio M, Vitaglione P, Grosso G. Ultra-processed foods and nutritional dietary profile: A meta-analysis of nationally representative samples. *Nutrients*. 2021;13(10):1–16.

29. Juul F, Martinez-Steele E, Parekh N, Monteiro CA, Chang VW. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br J Nutr.* 2018;120(1):90–100.
30. Gomes Gonçalves N, Vidal Ferreira N, Khandpur N, et al. Association between Consumption of Ultraprocessed Foods and Cognitive Decline. *JAMA Neurol.* 2023;80(2):142–150.

6.3. Artigo 3 – Submetido no British Journal of Nutrition – Chamada para edição especial sobre nutrição e saúde mental. Fator de impacto: 3.6

### **A 6-year prospective two-way and sex interaction analysis between incidence of depression and obesity in Brazilian graduates (CUME study)**

#### **Authors**

Arieta Carla Gualandi Leal<sup>a\*</sup>, Josefina Bressan<sup>b</sup>, Leidjaira Juvanhol Lopes<sup>c</sup>, Adriano Marçal Pimenta<sup>d</sup>, Helen Hermana Miranda Hermsdorff<sup>e</sup>.

#### **Abstract**

To evaluate the two-way relationship between incidence of depression and obesity in Brazilian graduates. This 6-year follow-up longitudinal study included 3,426 participants from the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME study) in the assessment of the incidence of obesity and 3,414 participants in the assessment of the incidence of depression. Participants were classified as incident cases of obesity and depression if they had a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and if they reported a medical diagnosis of these diseases in at least one of the follow-up questionnaires. Crude and adjusted Cox regression models were used to estimate the hazard ratios, and interaction by sex was tested using the multiplicative method. After a mean follow-up of 2.13 years, 387 incident cases of depression and 216 cases of obesity were identified. When stratified by sex, women diagnosed with depression at baseline were at increased risk of developing obesity over time (HR: 2.14; 95% CI: 1.47 – 3.11). The association between obesity at baseline and incidence of depression was also positive, but only for men (HR: 1.82; 95% CI 1.05 – 3.16). There is a bidirectional association between depression and obesity over time and the risks of developing these diseases are associated differently according to sex.

**Keywords:** CUME study, longitudinal study, bidirectionality, depression, obesity

## **1. Introduction**

Overweight and obesity are currently a public health problem due to their adverse impact on the health of people worldwide (1). Today, the worldwide prevalence of overweight is 38% and has increased by 2.07% since 2017, with a projection that 50% of the world's population will be overweight by 2035 (2). In 2023, the prevalence in Brazil is 22.4%, with a greater distribution among women (33.2%) than among men (27.7%) and it is estimated that by 2035, 41% of Brazilians will live with this condition (2).

In turn, depression is defined as an affective disorder, characterized by depressed and apathetic mood and, like obesity, grows exponentially each year. Today, worldwide prevalence is 5%, in addition to being considered the mood disorder most associated with mortality (3). In Brazil, the prevalence is 15.5%, which places Brazil in first place among Latin American countries in terms of the prevalence of depression (3). In Cuba the rate of depression is 5.5%, in Paraguay it is 5.2% and in Chile and Uruguay 5% (4). Thus, there are two diseases that increase every year, with estimates of increasing exponentially until 2050 and which could negatively impact morbidity and mortality and healthcare costs (1,2,5)

Given that both chronic conditions share metabolic and neurochemical mechanisms, the presence of one may increase the risk of developing the other. Furthermore, the relationships between them have been the target of some researchers, but there are few prospective studies that have analyzed the directionality in the relationship between obesity and depression in the same population (6,7). Furthermore, the high prevalence of obesity and the prevalence of depression almost three times higher than the global rate in Brazil indicate that more studies are needed, with an emphasis on longitudinal analyses. Thus, this study aimed to evaluate the bidirectional relationship between the incidence of obesity and depression among Brazilian graduates.

## **2. Methods**

### **2.1 Cume Study**

The Cohort of the Universities of Minas Gerais (CUME) is an open cohort study that collects health data, since 2016, from graduates of seven universities in Minas

Gerais, Brazil, including the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Federal University of Viçosa (UFV), Federal University of Ouro Preto (UFOP), Federal University of Lavras (UFLA), Federal University of Juiz de Fora (UFJF), Federal University of Alfenas (UNIFAL) and Federal University of the Jequitinhonha and Mucuri Valleys (UFVJM). The main objective of the study is to evaluate the impact of dietary patterns on the incidence of non-communicable chronic diseases (8).

The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committees of the universities involved (protocols nº 596741-0; 2615738; 2565240; 2491366; 18/2676682; 3989443; 44483415.5.2002.5148). All participants read the consent form and agreed to participate in the study before starting to fill out the questionnaire.

## 2.2 Data collect

Data collection was carried out by completing online questionnaires, whose participants should register on the project website to receive the link to complete. Every two years, since 2016, baseline questionnaires (Q\_0) are applied that address sociodemographic, anthropometric, lifestyle and disease issues. In addition, it also has a QFCA validated specifically for the study population (9). The follow-up questionnaires, which are administered every two years (Q\_2, Q\_4 and Q\_6), address changes in eating patterns and the development of chronic diseases. For more details on the study methods, read the cohort introduction article (8).

## 2.3 Study population

Between the years 2016 and 2022, 5,091 participants completed the baseline questionnaire. For this study, pregnant or women who became pregnant in the last year (n=619), individuals who had extreme energy intake (n=113) (< 500 or ≥ 6,000 kcal/d) (10), individuals who did not reside in Brazil in the year prior to data collection (n=393), participants of other nationalities (n=11), those with missing weight data (n = 6), and those with a prevalence of obesity (n=523) or depression (n= 541) at baseline were excluded (Fig. 1). Thus, we included 3,426 participants for the obesity incidence analyses and 3,414 for the depression incidence analyses.

## 2.4 Outcome variables

Obesity was determined by calculating the BMI ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), which was obtained by self-reporting the participant's weight and height at baseline and thus classified into four categories according to WHO guideline. Individuals with BMI  $< 18.5$  were classified as underweight, BMI  $\geq 18.5$  and  $< 25$  as normal-weight, BMI  $\geq 25$  and  $< 30$  as having overweight, and those with BMI  $\geq 30$  as having obesity (11). Thus, incident cases could be identified. The self-reported values of anthropometric data such as weight and height were validated for the study population using a subsample in which the Interclass Correlation Index (ICC) was 0.989 (95% CI 0.985-0.992) for weight and 0.995 (CI 95% 0.993-0.996) for height (12).

The incidence of depression was determined based on new self-reported diagnoses in the follow-up questionnaires, using the following question: "Since the last questionnaire you answered, has a doctor diagnosed you with any of the following illnesses?" The diagnosis of depression was an option that could be selected. Self-reported clinically diagnosed depression was also validated in a subsample of our cohort, which showed agreement with the medical diagnosis in 81%, sensitivity of 80.6%, specificity of 81.4% and kappa value of 0.62, indicating a good accuracy (13).

## 2.5 Exposure Variables

The prevalence of depression was determined at baseline considering all participants who self-reported depression based on medical diagnosis, while the prevalence of obesity was defined for those with BMI  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  at baseline.

## 2.6 Covariates

Variables from the baseline questionnaire were used to characterize the sample and as adjustments in regression analyses. Sociodemographic variables included sex, age, marital status (married/single), and family income (Dollar monthly). The lifestyle variables included physical activity (inactive, insufficiently active and active), smoking (yes/no), alcohol consumption (yes/no) and sleep time ( $< 7$  or  $\geq 7$  h per night). Besides, data related to daily energy intake (kcal/d) and food consumption according to the degree of food processing (minimally processed, processed and ultra-processed, in percentage of daily energy intake) were also used.

The level of physical activity was classified as inactive, insufficiently active and active. Inactive participants did no physical activity, insufficiently active participants

practiced physical activity for up to 149 minutes per week, and active participants were defined as those who practiced physical activity for more than 150 minutes per week, as recommended by the WHO (14).

## 2.7 Statistical analyzes

For categorical variables, the chi-square test was applied to observe differences in sample proportions, except for the physical activity variable, in which the p for trend was applied. For continuous variables, the student's t test or the Mann-Whitney test was used, according to their distribution. Also, two directed acyclic graphs (DAG) were created (fig. supp 1 and 2) to help identify possible confounders of the associations. The graphs were built based on the scientific literature in which possible conditions that can significantly influence the development of obesity and depression were named. The DAGs were created with the aid of the virtual environment on the site [www.dagitty.net/](http://www.dagitty.net/).

To estimate the hazard ratio and the confidence interval of association between obesity and incidence of depression and between depression and incidence of obesity during six years of follow-up, the COX proportional hazards model was applied. The time until the occurrence of the outcome was defined as the time, in days, between the baseline and the date of the event of interest (depression or obesity incidence) or the last follow-up, that is, the date of the last contact (censorship). For both analyses, the first model was adjusted by sex and age, model two was additionally adjusted by level of physical activity, marital status (single/married), family income (real/month), hours of sleep (h/per night), alcohol consumption (yes/no) and total energy intake (kcal/day).

Finally, to evaluate the interaction between the exposure variables (depression and BMI classification) and sex, an interaction term was created for each regression, obtained from the multiplication between the exposure variable and gender. This term was added in the fully adjusted COX regression model. The analyzes were performed using the STATA software, version 13.0, with a significance level of 5%.

## 3. Results

The table 1 summarizes the sociodemographic, health and food consumption characteristics of the study participants according to the incidence of obesity and

depression. Participants with incident obesity were mostly women, had a higher BMI, slept less than seven hours a night and had a higher daily energy intake. Participants with incident depression were mostly women,

sedentary and consumed more ultra-processed foods and less minimally processed foods.

Table 1 - Baseline characteristics according obesity and depression incidences, CUME Study (2016-2022)

Baseline characteristics	Obesity incidence		Depression incidence	
	Yes (n = 216)	p-value	Yes (n = 387)	p-value
Age, years	36.6 (± 9.1)	0.713	35.6 (± 9.3)	0.682
Female, n (%)	127 (58.8)	0.022	277 (71.6)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31.4 (± 1.2)	<0.001	25.1 (± 4.7)	0.902
Family income, dollar (\$)	1,773 (± 1,223)	0.212	1,762 (± 1,284)	0.239
Sleep time ≥ 7h/d, n (%)	184 (85.2)	0.001	339 (87.6)	0.008
Marital status, n (%)				
Cohabiting	94 (43.5)	0.492	231 (56.7)	0.866
Single	122 (56.5)		156 (43.3)	
Smoking status, n (%)				
Former smoker	163 (75.5)	0.096	289 (74.7)	0.006
Current smoker	53 (24.5)		98 (25.3)	
Physical activity, n (%) *				
Inactive	56 (25.9)	0.995	123 (31.8)	<0.001
Insufficiently active	33 (15.3)		77 (19.9)	
Active	127 (58.8)		187 (48.3)	

Food intake

Alcohol consumption (yes), n (%)	101 (46.7)	0.092	281 (72.6)	0.534
Minimally processed foods, % DEI	64.8 (± 18.8)	0.262	63.5 (± 13.4)	<0.001
Processed foods, % DEI	10.3 (± 7.0)	0.229	10.4 (± 5.8)	0.266
UPF, % DEI, range	24.9 (± 11.2)	0.229	26.1 (± 11.2)	<0.001
Energy intake, Kcal/d	2,553 (± 1,013)	0.027	2,422 (± 993.4)	0.756

---

Data are absolute frequency (relative frequency) and mean ± standard deviation (SD)

\*p of linear trend for physical activity, p-value for categorical variables was obtained from the chi-square and T test or Mann-Whitney for continuous variables

Sleep (hours of sleep greater than or equal to 7 hours per night)

DEI, daily energy intake. UPF – Ultra-processed food

The risk of developing obesity over time was 44% (HR: 1.56; 95% CI 1.09-2.22) higher among participants with depression when compared to those without the disease, regardless of confounding factors (Table 2). Testing the interaction between depression and sex was significant (p=0.006), so results were stratified by sex. Women who were diagnosed with depression had a higher risk (HR 2.14; 95% CI 1.47 – 3.11) of developing obesity over time, when compared to those without depression, even in the fully adjusted model.

Table 2 - Hazard ratios (95% CI) for the association between depression (exposure) and obesity incidence (outcome), CUME Study (2016-2022, n=3,426)

	Total sample (n = 3,426)		
	No depression	Depression	p value
n / cases	3001 / 177	425/ 39	-
Crude Model	1.00	1.58 (1.12 – 2.23)	<b>0.009</b>
Adjusted Model 1	1.00	1.64 (1.16 – 2.31)	<b>0.005</b>
Adjusted Model 2	1.00	1.56 (1.09 – 2.22)	<b>0.014</b>
p for interaction with sex	<b>0.006</b>		
	Women (n = 2,259)		
	No depression	Depression	p value
n / cases	1,923/ 94	336/ 33	-
Crude Model	1.00	2.11 (1.45 – 3.05)	<b>0.001</b>
Adjusted Model 1	1.00	2.10 (1.44 – 3.04)	<b>&lt;0.001</b>
Adjusted Model 2	1.00	2.14 (1.47 – 3.11)	<b>&lt;0.001</b>
	Men (n=1,167)		
	No depression	Depression	p value
n / cases	1078 / 83	89 / 6	-
Crude Model	1.00	1.00 (0.60 – 1.67)	0.994
Adjusted Model 1	1.00	1.01 (0.61 – 1.68)	0.977
Adjusted Model 2	1.00	0.84 (0.50 – 1.43)	0.521

Adjusted model 1 – Sex and age

Adjusted model 2 – Model 1 + marital status (single / married), family income (Dollar), physical activity (inactive/ insufficiently active/ active), sleep (hours per night), alcohol consumption (yes/no) and total energy (daily energy intake).

Finally, the risk of developing depression over time was higher among obese individuals (HR: 1.42; 95% CI 1.05 – 1.93) when compared to normal-weight individuals, regardless of confounding factors. There was an interaction between BMI categories and sex (p=0.023), which demonstrated that men classified as obese had a higher risk of developing depression (HR: 1.82; 95% CI 1.05 – 3.16), when compared to men of adequate BMI (Table 3).

Table 3 – Hazard ratios and 95% CI for the association between BMI classifications and depression incidence, CUME Study (2016-2022, n=3,414)

	BMI classification			
	Healthy weight	Underweight	Overweight	Obesity
n / cases	1,873 / 189	102 / 16	1,026 / 127	411 / 56
Crude model	1.00	1.72 (0.99 – 2.98)	0.91 (0.72 – 1.14)	<b>1.36 (1.03 – 1.81)</b>
Adjusted model 1	1.00	1.62 (0.93 – 2.82)	1.01 (0.79 – 1.28)	<b>1.47 (1.10 – 1.96)</b>
Adjusted model 2	1.00	1.72 (0.91 – 3.23)	1.06 (0.82 – 1.36)	<b>1.42 (1.05 – 1.93)</b>
p for interaction with sex	<b>0.023</b>			
	<b>Women (2,141)</b>			
n / cases	1,331 / 153	91 / 13	501 / 77	217 / 34
Crude model	1.00	1.50 (0.84 – 2.66)	1.02 (0.77 – 1.35)	1.27 (0.89 – 1.83)
Adjusted model 1	1.00	1.48 (0.83 – 2.64)	1.02 (0.77 – 1.36)	1.29 (0.90 – 1.85)
Adjusted model 2	1.00	1.69 (0.89 – 3.21)	0.99 (0.72 – 1.35)	1.18 (0.78 – 1.77)
	<b>Men (1,273)</b>			
n / cases	543 / 35	11 / 3	525 / 50	194 / 22

Crude model	1.00	3.04 (0.67 – 13.77)	0.96 (0.61 – 1.49)	<b>1.82 (1.10 – 3.01)</b>
Adjusted model 1	1.00	2.92 (0.63 – 13.41)	1.01 (0.65 – 1.59)	<b>1.85 (1.11 – 3.09)</b>
Adjusted model 2	1.00	1.92 (0.25 – 14.85)	1.20 (0.74 – 1.93)	<b>1.82 (1.05 – 3.16)</b>

---

Adjusted model 1 – Sex and age

Adjusted model 2 – Model 1 + marital status (single / married), family income (Dollar), physical activity (inactive/ insufficiently active/ active), sleep (hours per night), alcohol consumption (yes/no) and total energy (daily energy intake)

#### 4. Discussion

This 6-year prospective study investigated the two-way relationship between depression and obesity. The results showed that there is a bidirectional relationship between these diseases in the study population, with interaction with sex. Currently, there are few studies that have investigated this relationship longitudinally. Kontinen et al. (15) observed that, over twenty years, men who had more depressive symptoms at the beginning of the study showed a faster increase than BMI ( $\beta = 0.20$ ;  $p < 0.01$ ), which was not observed in women. Furthermore, BMI did not influence the development of depression for both sexes. In a cross-sectional study ( $n=35,407$ ) that analyzed the relationship between depressive symptoms and BMI quartiles, participants with higher BMI had more depressive symptoms when compared to those with lower BMI (OR: 1.45; 95%CI 1.285 - 1.638) and among men this association was stronger (OR:1.54; 95%CI 1.26 - 1.87) when compared to women (OR:1.40; 95%CI 1.20 - 1.63), regardless of the confounding factors (16). In addition, depressive symptoms were also associated with an increased risk of developing obesity in both men and women. The mechanisms that surround these associations are complex, especially regarding this difference in risks between men and women. However, some common factors such as hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation, inflammation, oxidative stress and endocrine dysfunction can be observed in both diseases and thus initiate the pathological process (17). Obesity, as already well established in the literature, is characterized by being a disease of subclinical inflammation (7,18,19). That is, there is a frequent and gradual release of inflammatory factors such as IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, which, if they reach the bloodstream, may alter the permeability of the blood-brain barrier (BBB) and, thus, infiltrate the brain (20,21). Once inflammatory compounds invade the brain cavity, microglia are activated and the inflammatory process worsens. All these reactions contribute to the installation of neuroinflammation, which, in turn, may lead to an imbalance in the synthesis and release of neurotransmitters responsible for mood regulation and, consequently, depressive symptoms (22).

Depression is a multifactorial disease, and different factors such as diet rich in ultra-processed foods; genetic predisposition; sedentary lifestyle; consumption of alcoholic beverages; insomnia and smoking, can provide a pro-inflammatory brain environment, so that microglia will be activated through the release of Pathogen-

Associated Molecular Patterns (PAMPs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) (23). This will promote a change in the normal functioning of some brain regions, so that the expression of glutamate receptors increases and results in neuronal hyperactivity, which in turn will trigger the immune system even more (24). In addition, another region that may present changes in functioning is the hypothalamus, which, among its functions, is responsible for controlling hunger and satiety (25). This condition may allow for leptin resistance and prolonged feelings of hunger, causing the individual to consume more food than usual. Consequently, there may be moderate weight gain and the onset of a systemic and subclinical inflammatory process. Concomitant with the homeostatic alteration of the hypothalamus, neuroinflammation can promote an increase in depressive symptoms, through the excess of excitatory substances (cortisol, glutamate, acetylcholine) and the reduction of neurotransmitters responsible for the feeling of tranquility and well-being (GABA, dopamine and serotonin). In response to this, the dopaminergic reward centers in the ventral tegmental area (VTA) and nucleus of accumbens (NAC) are triggered with the aim of increasing these substances that are low and modulating mood. However, this attempt can modify and alter behavioral responses (26,27), implying, for example, excessive food consumption, especially of highly palatable foods with high concentrations of sugar (27).

Although these mechanisms are common in both sexes, our results indicated that the development of obesity from depression was significant only for women. However, it is still not well established in the literature why women are more prone to depression, but studies show that the risk of women developing this disorder is two to three times higher when compared to men (28). Some explanations revolve around differences between psychological, neurochemical, anatomical, hormonal, genetic, and personality factors (29). For example, in Brazil, women are socioeconomically less favored when compared to men, suffer gender discrimination and, for the most part, are heads of families, being more exposed to work-family conflict (30), which could lead to higher levels of chronic stress (31). And stress interferes with intracellular signal transduction and the expression of genes that lead to neurotropic and neurotoxic processes, that is, physiological changes that facilitate the development of depression (32). In this sense, once depression sets in, the most depressed mood manifests itself and can make women look for ways to increase their well-being. A common way to

increase pleasure is the consumption of hyper-palatable foods, which quickly activate the brain's reward system (33). Ultra-processed foods are examples of these types of foods, which have high concentrations of sugar and fat. Thus, an increase in adiposity and weight may occur, leading this woman to the state of obesity (34).

On the other hand, in our study, obesity was associated to depression incidence only among men. One explanation for this is that, in addition to the fact that they are less affected by risk factors for depression (29), men tend to store visceral fat, which is more inflammatory than subcutaneous fat, facilitating systemic inflammation and, consequently, neuroinflammation (35). And, as previously described, neuroinflammation is an important factor in the development of depression.

Therefore, we believed that the development of these diseases starts from a complex interaction between different factors between men and women. Thus, awareness and prevention actions must also be different so that there is greater adherence among individuals, whether men or women.

#### 4.1 Strengths and limitation

This study has the limitation that there may be bias in completing the questionnaires, although several actions were taken to minimize this. Strengths of this work also deserve to be highlighted, such as a robust sample size, longitudinal study design, the use of validated tools to assess the diagnosis of depression (13) and BMI values (11) and, finally, the adjustment for several confounding factors to improve validity of results, as well as formal interaction analysis with sex.

## 5. Conclusion

Our study showed that there is a bidirectional association between depression at baseline and the risk of developing obesity over time, just as obesity increases the risk of depression. In addition, there was also a difference between directionality according to gender, whose interaction was tested and proved to be significant. The results of this study demonstrate the importance of considering the psychological and physiological differences between men and women to work on the prevention and treatment of obesity and depression.

## Acknowledgements

We thank all participants of the CUME Study in these six years. The authors thank for the funding by the CAPES (code 001) and FAPEMIG (CDS-APQ-00571/13, CDS-APQ-02407/16, CDS-APQ-00424/17 and CDS-APQ-03008/18). J Bressan, AM Pimenta and HHM Hermsdorff are CNPq fellowship in Research Productivity.

Author contributions: A. M. Pimenta, H. H. M. Hermsdorff & J. Bressan conceived the study, analyzed the data, and drafted and revised the final version of the manuscript. A. C. G. Leal analyzed the data and drafted and revised the final version of the manuscript. L. J. Lopes drafted and revised the final version of the manuscript.

## Declaration of Competing Interest

The authors report no conflict of interest.

## References

1. World Health Organization (2021) Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. World Obesity Federation (2023) World Obesity Atlas 2023 Report. .
3. World Health Organization (WHO) (2021) Depression. [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_3).
4. PAHO OP de S- (2022) Depressão. <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.
5. World Health Organization (WHO) (2023) Depressive disorder (depression). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/d>.
6. Garza CJ, Guo M, Zhang W, et al. (2012) Short-term antidepressant administration reduces negative self-referential processing in the medial prefrontal cortex in subjects at risk for depression. *Mol. Psychiatry* 17, 790–808.
7. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, et al. (2019) Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol. Psychiatry* 24, 18–33. Springer US.

8. Gomes Domingos AL, Miranda AE da S, Pimenta AM, et al. (2018) Cohort Profile: The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME). *Int. J. Epidemiol.*, 1–10.
9. Azarias HG de A, Marques-Rocha JL, Miranda AE da S, et al. (2021) Online Food Frequency Questionnaire From the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME Project, Brazil): Construction, Validity, and Reproducibility. *Front. Nutr.* 8, 1–12.
10. Willett, Walter C; Stampfer M (1986) Total energy intake: implications for epidemiologic analysis. *Am. J. Epidemiol.* 1, 17–27.
11. World Health Organization (WHO) (2010) A healthy lifestyle - WHO recommendations. .
12. Miranda AE da S, Ferreira AVM, Oliveira FLP de, et al. (2017) Validation of Metabolic Syndrome and Its Self Reported Components in the Cume Study. *REME Rev. Min. Enferm.* 21, 1–7.
13. Santos BF, Oliveira HN, Miranda AES, et al. (2021) Research quality assessment : Reliability and validation of the self-reported diagnosis of depression for participants of the Cohort of Universities of Minas Gerais ( CUME project ). *J. Affect. Disord. Reports* 6. Elsevier B.V.
14. WHO. (2008) Global Physical Activity Questionnaire ( GPAQ ) WHO STEPwise approach to NCD risk factor surveillance. *Surveill. Popul. Prev. Prev. Noncommunicable Dis. Dep.*, 1–3.
15. Konttinen H, Kiviruusu O, Huurre T, et al. (2014) Longitudinal associations between depressive symptoms and body mass index in a 20-year follow-up. *Int. J. Obes.* 38, 668–674. Nature Publishing Group.
16. He K, Pang T & Huang H (2022) The relationship between depressive symptoms and BMI: 2005–2018 NHANES data. *J. Affect. Disord.* 313, 151–157. Elsevier B.V.
17. He R, Zheng R, Zheng J, et al. (2023) Causal Association Between Obesity, Circulating Glutamine Levels, and Depression: A Mendelian Randomization Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 108, 1432–1441. United States: .

18. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Starling RC, et al. (2022) Obesity, inflammation, and heart failure: links and misconceptions. *Heart Fail. Rev.* 27, 407–418. Springer US.
19. Kawai T, Autieri M V & Scalia R (2021) Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 320, C375–C391. United States: .
20. Van Dyken P & Lacoste B (2018) Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood–Brain Barrier. *Front. Neurosci.* 12, 1–19.
21. Zhao Y, Gan L, Ren L, et al. (2022) Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res.* 1788, 147937. Elsevier B.V.
22. Guillemot-Legris O & Muccioli GG (2017) Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci.* 40, 237–253.
23. Fleshner M (2013) Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. *Brain. Behav. Immun.* 27, 1–7. Elsevier Inc.
24. Jia X, Gao Z & Hu H (2021) Microglia in depression: current perspectives. *Sci. China Life Sci.* 64, 911–925.
25. Krieger DT, Glick S, Silverberg A, et al. (1968) A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease. Circadian periodicity of plasma 11-OHCS levels, plasma 11-OHCS and growth hormone response to insulin hypoglycemia and metyrapone responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 28, 1589–1598.
26. Baik JH (2020) Stress and the dopaminergic reward system. *Exp. Mol. Med.* 52, 1879–1890. Springer US.
27. Geisler CE & Hayes MR (2023) Metabolic hormone action in the VTA: Reward-directed behavior and mechanistic insights. *Physiol. Behav.* 268, 114236.
28. Liblik K, Mulvagh SL, Hindmarch CCT, et al. (2022) Depression and anxiety following acute myocardial infarction in women. *Trends Cardiovasc. Med.* 32, 341–347. Elsevier Inc.

29. Grigoriadis S & Robinson GE (2007) Gender issues in depression. *Ann. Clin. Psychiatry* 19, 247–255.
30. Griep RH, Toivanen S, van Diepen C, et al. (2016) Work–Family Conflict and Self-Rated Health: the Role of Gender and Educational Level. Baseline Data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int. J. Behav. Med.* 23, 372–382. *International Journal of Behavioral Medicine.*
31. Yuasa CS (2012) A depressão feminina no discurso de mulheres. .
32. Dong D, Belleau EL, Ironside M, et al. (2022) Distinct stress-related medial prefrontal cortex activation in women with depression with and without childhood maltreatment. *Depress. Anxiety* 39, 296–306.
33. Chang RS, Cerit H, Hye T, et al. (2022) Stress-induced alterations in HPA-axis reactivity and mesolimbic reward activation in individuals with emotional eating. *Appetite* 168, 1–28.
34. Martins APB, Levy RB, Claro RM, et al. (2013) Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Rev. Saude Publica* 47, 656–665.
35. Konieczna J, Morey M, Abete I, et al. (2021) Contribution of ultra-processed foods in visceral fat deposition and other adiposity indicators: Prospective analysis nested in the PREDIMED-Plus trial. *Clin. Nutr.* 40, 4290–4300.

## **7.0 Conclusões Finais**

Nesse trabalho, todas as hipóteses propostas foram testadas, iniciando pela confirmação de que o alto consumo de alimentos UPP está associado ao risco de desenvolver depressão ao longo do tempo, bem como às chances de desenvolver uma trajetória de obesidade.

Ainda, nosso presente trabalho confirmou a hipótese de que existe uma bidirecionalidade entre a obesidade e depressão, fazendo com que a presença de uma aumente o risco de desenvolver a outra. Essa bidirecionalidade se dá de modo diferente entre os sexos, sendo que entre as mulheres a depressão tende a se manifestar antes da obesidade, enquanto nos homens a obesidade se manifesta antes e, posteriormente, a depressão. Os fatos que justificam esses resultados são complexos, uma vez que se trata de doenças multicausais e, por isso, mais estudos são necessários para investigarem essa associação.

No que se refere ao papel mediador da obesidade e fatores comportamentais (consumo abusivo de álcool, exercício físico e sono) sobre a incidência de depressão, nossa hipótese não se confirmou, visto que não foram observadas associações diretas e indiretas significativas relacionadas a essas variáveis, de acordo com o modelo proposto. No entanto, outros modelos podem ser testados no futuro com o objetivo buscar outros possíveis caminhos de mediação entre os fatores comportamentais e as doenças crônicas.

Finalmente, os resultados obtidos com o presente estudo evidenciam a necessidade e urgência para que novas políticas públicas sejam propostas, com o intuito de reduzir e inibir o consumo de alimentos ultraprocessados e, conseqüentemente, reduzir a frequência de obesidade e depressão.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. *Mapa da obesidade no Brasil*. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>.

ÅBERG, Fredrik *et al.* Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *Journal of Hepatology*, v. 78, n. 1, p. 191–206, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.030>>.

ADELA HRUBY, Frank B. Hu. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, v. 33, n. 7, p. 673–689, 2015.

ADJIBADE, Moufidath *et al.* Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Medicine*, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2019.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. *Sleep Health*. Disponível em: <<https://wayback.archive-it.org/5774/20220413203857/https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/sleep-health>>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5)*. 5. ed. [S.l: s.n.], 2013.

AMORIM, Leila Denise Alves Ferreira *et al.* Structural equation modeling in epidemiology. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.

AZARIAS, Heloísa Gambarelli de Araújo *et al.* Online Food Frequency Questionnaire From the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME Project, Brazil): Construction, Validity, and Reproducibility. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, n. September, p. 1–12, 2021.

BAIK, Ja Hyun. Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental and Molecular Medicine*, v. 52, n. 12, p. 1879–1890, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>>.

BASTAKI, S M A. Drugs update. *Emirates Medical Journal*, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 21, p. 11. , <http://www.health.gov.au>, Aug Available from URL, v. 23, n. 3, p. 275–281, 2005. Disponível em:

<<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33644918301&partnerID=40&md5=3abfabcbf4c7c1cd80aa6d158b039ef>>.

BELLICHA, Alice *et al.* Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. *Obesity Reviews*, v. 22, n. S4, p. 1–13, 2021.

BESLAY, Marie *et al.* Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Medicine*, v. 17, n. 8, p. 1–19, 2020.

BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, v. 107, n. 2, p. 234–256, jul. 2020. Disponível em:  
<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627320304311>>.

BLANCO-ROJO, Ruth *et al.* Consumption of Ultra-Processed Foods and Mortality: A National Prospective Cohort in Spain. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 94, n. 11, p. 2178–2188, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.035>>.

BOK, Eugene *et al.* Dietary restriction and neuroinflammation: A potential mechanistic link. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 3, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *VIGITEL BRASIL 2021*. [S.l: s.n.], 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *MINISTÉRIO DA SAÚDE Brasília-DF 2021 GUIA DE ATIVIDADE FÍSICA PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA*. [S.l: s.n.], 2021a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal*. [S.l: s.n.], 2019. Disponível em:  
<<http://www.pns.icict.fiocruz.br/arquivos/Portaria.pdf>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Nacional de Saúde 2020-2023. *Ministério*

*da Saúde*, v. 27, n. 2, p. 3–159, 2021b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Situação alimentar e nutricional no Brasil : excesso de peso e obesidade da população adulta na Atenção Primária à Saúde. *Atlas*, p. 17, 2020.

C. A., Monteiro *et al.* O Sistema Alimentar - Classificação dos alimentos . Saúde Pública. *World Nutrition*, v. 7, n. 1–3, p. 28–40, 2016.

CANELLA, Daniela Silva *et al.* Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). *PLoS ONE*, v. 9, n. 3, p. 1–6, 2014.

CANHADA, Scheine Leite *et al.* Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutrition*, v. 23, n. 6, p. 1076–1086, 2020.

CANNIZZARO, Carla *et al.* Dopamine restores limbic memory loss, dendritic spine structure, and NMDAR-dependent LTD in the nucleus accumbens of alcohol-withdrawn rats. *Journal of Neuroscience*, v. 39, n. 5, p. 929–943, 2019.

CARNETHON, Mercedes R *et al.* Risk Factors for the Metabolic Syndrome - The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985–2001. *Diabetes Care*, v. 27, n. 11, p. 2707–2715, 2004.

CARTER, Adrian *et al.* The Neurobiology of “food Addiction” and Its Implications for Obesity Treatment and Policy. *Annual Review of Nutrition*, v. 36, p. 105–128, 2016.

CHAE, Woo Ri *et al.* Comorbid depression and obesity among adults in Germany: Effects of age, sex, and socioeconomic status. *Journal of Affective Disorders*, v. 299, n. December 2021, p. 383–392, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.025>>.

CHANTAL, Julia *et al.* Contribution of ultra-processed foods in the diet of adults from the French NutriNet-Santé study. *Public Health Nutrition*, v. 21, n. 1, p. 27–37, 2018.

CHASSAING, Benoit *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.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.006>>.

CHEN, Wenhui *et al.* Mendelian randomization analyses identify bidirectional causal relationships of obesity with psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*, v. 339, p. 807–814, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032723008790>>.

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

DA SILVA, Alessandra *et al.* Ultra-processed foods consumption is associated with cardiovascular disease and cardiometabolic risk factors in Brazilians with established cardiovascular events. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 72, n. 8, p. 1128–1137, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1908963>>.

DAMBHA-MILLER, H. *et al.* Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabetic Medicine*, v. 37, n. 4, p. 681–688, 2020.

ELLULU, Mohammed S *et al.* Obesity and Inflammation : The Linking Mechanism and the Complications. *Archives of Medical Science*, p. 851–863, 2016.

ENES, Carla Cristina; CAMARGO, Carolina Moura De; JUSTINO, Maraisa Isabela Coelho. Ultra-processed food consumption and obesity in adolescents. *Revista de Nutrição*, v. 32, n. 0, p. 1–11, 2019.

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

FELSKE, Ashley N. *et al.* The Influence of Weight-Related Self-Esteem and Symptoms of Depression on Shape and Weight Concerns and Weight-Loss 12 Months After Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, v. 31, n. 3, p. 1062–1072, 2021.

FIOLET, Thibault *et al.* Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ (Online)*, v. 360, 2018.

FLESHNER, Monika. Stress-evoked sterile inflammation, danger associated

molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 27, n. 1, p. 1–7, 2013.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.08.012>>.

GABRIEL, Rose Skripka do Nascimento *et al.* The effects of parental depression and anxiety on child behavior from 6 to 12 years old: A review. *Revista de Psiquiatria Clinica*, v. 47, n. 6, p. 192–198, 2020.

GÉMES, K. *et al.* Moderate alcohol consumption and depression – a longitudinal population-based study in Sweden. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 139, n. 6, p. 526–535, 2019.

GOMES, Ana Paula *et al.* Adiposity, depression and anxiety: Interrelationship and possible mediators. *Revista de Saude Publica*, v. 53, n. 2019, p. 1–11, 2019.

GOMES DOMINGOS, Ana Luiza *et al.* Cohort Profile: The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME). *International Journal of Epidemiology*, n. July, p. 1–10, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/advance-article/doi/10.1093/ije/dyy152/5060606>>.

GÓMEZ-DONOSO, Clara *et al.* Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *European Journal of Nutrition*, v. 59, n. 3, p. 1093–1103, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00394-019-01970-1>>.

GOMEZ-SMITH, Mariana *et al.* A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology and Behavior*, v. 167, p. 382–391, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.029>>.

GRISSA, Intissar *et al.* The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 23, n. 20, p. 20205–20213, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-7234-8>>.

HANSSON, Caroline *et al.* Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice. *Neuropharmacology*, v. 79, p. 498–505, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.12.012>>.

HENDIFAR, Andrew E. *et al.* Pancreas Cancer-Associated Weight Loss. *The Oncologist*, v. 24, n. 5, p. 691–701, 2019.

HEYMSFIELD, Steven B.; WADDEN, Thomas A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 3, p. 254–266, 2017.

HILES, S. A. *et al.* Sit, step, sweat: Longitudinal associations between physical activity patterns, anxiety and depression. *Psychological Medicine*, v. 47, n. 8, p. 1466–1477, 2017.

HRYHORCZUK, Cecile; SHARMA, Sandeep; FULTON, Stephanie E. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Frontiers in Neuroscience*, v. 7, n. 7 OCT, p. 1–14, 2013.

INSAUSTI, Helena Sandoval *et al.* Ultra-Processed Food Consumption Is Associated with Abdominal Obesity : A Prospective Cohort Study in Older Adults. *Nutrients*, p. 1–10, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468731/>>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil*. [S.l.: s.n.], 2011.

IVERSEN, Marjolein M. *et al.* Anxiety and depressive symptoms as predictors of all-cause mortality among people with insulin-naïve type 2 diabetes: 17-year follow-up of the second Nord-Trøndelag health survey (HUNT2), Norway. *PLoS ONE*, v. 11, n. 8, 2016.

JANTARATNOTAI, Nattinee *et al.* The interface of depression and obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X16300692>>.

JI, Xincan *et al.* Dopamine receptors differentially control binge alcohol drinking-mediated synaptic plasticity of the core nucleus accumbens direct and indirect pathways. *Journal of Neuroscience*, v. 37, n. 22, p. 5463–5474, 2017.

JIA, Xiaoning; GAO, Zhihua; HU, Hailan. Microglia in depression: current perspectives. *Science China Life Sciences*, v. 64, n. 6, p. 911–925, 2021.

JONES, B. L.; NAGIN, D. S. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an

SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods & Research*, v. 35, n. 4, p. 542–571, 2015.

JONES, B. L; NAGIN, D. S; ROEDER, K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociological Methods & Research*, v. 29, n. 3, p. 374–393, 2001.

KANDOLA, Aaron; STUBBS, Brendon. Physical Exercise for Human Health. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. [S.l: s.n.], 2020. v. 1228. p. 317–332.

KANELLOPOULOU, Aikaterini *et al.* Parental consumption of ultra-processed, high-fat products has no association with childhood overweight/obesity: an epidemiological study among 10-12-years-old children in Greece. *Family practice*, v. 38, n. 1, p. 49–55, 2021.

KELLY, Amber L. *et al.* The impact of caloric availability on eating behavior and ultra-processed food reward. *Appetite*, v. 178, n. 1, p. 1–17, 2022.

KHANDPUR, Neha *et al.* Ultra-Processed Food Consumption among the Paediatric Population: An Overview and Call to Action from the European Childhood Obesity Group. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 76, n. 2, p. 109–113, 2020.

KIM, Yoon Jung *et al.* Weight gain predicts metabolic syndrome among north korean refugees in south korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 16, p. 1–12, 2021.

KRIEGER, D T *et al.* A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease. Circadian periodicity of plasma 11-OHCS levels, plasma 11-OHCS and growth hormone response to insulin hypoglycemia and metyrapone responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 28, n. 11, p. 1589–1598, 1968. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-5697039>>.

LANE, Melissa M. *et al.* Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obesity Reviews*, v. 22, n. 3, p. 1–19, 2021.

LASSERRE, Aurélie M. *et al.* Depression with atypical features and increase in

obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: A prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*, v. 71, n. 8, p. 880–888, 2014.

LEAL, A.C.G *et al.* Fisiopatologia da obesidade. In: ROSA, C. O. B; HERMSDORFF, H. H. M (Org.). . *Fisiopatologia da Nutrição e Dietoterapia*. 1ª ed. [S.l: s.n.], 2020. p. 696.

LEAL, Arieta Carla Gualandi *et al.* Ultra-processed food consumption is positively associated with the incidence of depression in Brazilian adults (CUME project). *Journal of Affective Disorders*, v. 328, n. February, p. 58–63, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.120>>.

LEVY, Renata B. *et al.* Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 5, p. 3608–3614, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.018>>.

LI, Liqing *et al.* Insomnia and the risk of depression: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*, v. 16, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>>.

LI, Ye *et al.* Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 253, p. 373–382, 2017.

LLAVERO-VALERO, María *et al.* Ultra-processed foods and type-2 diabetes risk in the SUN project: A prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 5, p. 2817–2824, 2021.

LOPRESTI, Adrian L.; HOOD, Sean D.; DRUMMOND, Peter D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *Journal of Affective Disorders*, v. 148, n. 1, p. 12–27, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.014>>.

LOUZADA, Maria Laura da Costa *et al.* Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Preventive Medicine*, v. 81, p. 9–15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.07.018>>.

LUPPINO, F.S *et al.* Overweight, Obesity, and Depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 67, n. 3, p. 220–229, 2010.

MA, Jun *et al.* Effect of Integrated Behavioral Weight Loss Treatment and Problem-Solving Therapy on Body Mass Index and Depressive Symptoms among Patients with Obesity and Depression: The RAINBOW Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 321, n. 9, p. 869–879, 2019.

MACHADO, Priscila Pereira *et al.* Ultra-processed food consumption and obesity in the Australian adult population. *Nutrition and Diabetes*, v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41387-020-00141-0>>.

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

MARTINS, Ana Paula Bortoletto *et al.* Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Revista de Saude Publica*, v. 47, n. 4, p. 656–665, 2013.

MARX, Wolfgang *et al.* Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 1, p. 134–150, 2021.

MELLITUS, Diabetes *et al.* Relationship between Ultra-Processed Food Consumption and. p. 1–10, 2022.

MILANESCHI, Yuri *et al.* Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*, v. 24, n. 1, p. 18–33, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>>.

MIRANDA, Aline Elizabeth da Silva *et al.* Validation of Metabolic Syndrome and Its Self Reported Components in the Cume Study. *REME: Revista Mineira de Enfermagem*, v. 21, p. 1–7, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1415-2762.20170079>>.

MOHORKO, Nina *et al.* Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutrition Research*, v. 62, p. 64–77, 2019.

MOLENDIJK, Marc *et al.* Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*,

v. 226, n. August 2017, p. 346–354, 2018. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.022>>.

MONGE, Adriana; LAJOUS, Martin. Ultra-processed foods and cancer. *BMJ (Online)*, v. 360, n. February, p. 1–2, 2018.

MONTEIRO, Carlos Augusto *et al.* A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 11, p. 2039–2049, 2010.

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.

MORADI, Sajjad *et al.* Ultra-processed food consumption and adult obesity risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 0, n. 0, p. 1–12, 2021. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1946005>>.

MORTON, G J; SCHWARTZ, M W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiological Reviews*, Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic, v. 91, n. 2, p. 389–411, 2011. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79955584321&doi=10.1152%2Fphysrev.00007.2010&partnerID=40&md5=9d8194324e12e3026be3e98754c38e6e>>.

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

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

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. The Etiology of Depression. *Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention*. 1. ed. Washington: National Academies Press, 2010. p. 488.

NAUCK, Michael A.; MEIER, Juris J. Incretin hormones: Their role in health and

- disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 20, n. October 2017, p. 5–21, 2018.
- NEPA/UNICAMP. *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO*. [S.l.: s.n.], 2011. v. 1.
- OH, Tae Jung *et al.* Body-Weight Fluctuation and Incident Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality: A 16-Year Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 104, n. 3, p. 639–646, 2018.
- OLIVEIRA, Tafnes *et al.* Can the Consumption of Ultra-Processed Food Be Associated with Anthropometric Indicators of Obesity and Blood Pressure in Children 7 to 10 Years Old? *Foods*, v. 9, n. 11, p. 1567, 2020.
- OSTFELD, Robert J.; ALLEN, Kathleen E. Ultra-Processed Foods and Cardiovascular Disease: Where Do We Go From Here? *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, n. 12, p. 1532–1534, 2021.
- OTA, Tsuguhito. Obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, v. 5, n. DEC, p. 2013–2014, 2014.
- PAGLIAI, G. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and health status: A systematic review and meta-Analysis. *British Journal of Nutrition*, v. 125, n. 3, p. 308–318, 2021.
- PEARCE, Matthew *et al.* Association between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, v. 79, n. 6, p. 550–559, 2022.
- PILLAI, A. *et al.* Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 21, n. 5, p. 686–692, 2016.
- POLI, A. *et al.* Moderate alcohol use and health: A consensus document. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 23, n. 6, p. 487–504, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.02.007>>.
- POPKIN, Barry M. Relationship between shifts in food system dynamics and acceleration of the global nutrition transition. *Nutrition Reviews*, v. 75, n. 2, p. 73–82, 2017.

POTI, Jennifer M. *et al.* Ultra-processed food intake and obesity: What really matters for health – processing or nutrient content? *Current obesity reports*, v. 6, n. 4, p. 420–431, 2018.

QUINES, Caroline B. *et al.* Monosodium glutamate, a food additive, induces depressive-like and anxiogenic-like behaviors in young Rats. *Life Sciences*, v. 107, n. 1–2, p. 27–31, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.032>>.

QUIRK, Shae E. *et al.* The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: A systematic review. *BMC Psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <BMC Psychiatry>.

RAUBER, Fernanda *et al.* Ultra-processed food consumption and indicators of obesity in the United Kingdom population (2008-2016). *PLoS ONE*, v. 15, n. 5, p. 1–15, 2020.

RAUBER, Fernanda *et al.* Ultra-processed food consumption and risk of obesity: a prospective cohort study of UK Biobank. *European Journal of Nutrition*, v. 60, n. 4, p. 2169–2180, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00394-020-02367-1>>.

REZENDE-ALVES, Katiusse *et al.* Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). *Public Health Nutrition*, v. 24, n. 13, p. 4071–4079, 2021.

RICO-CAMPÀ, Anaïs *et al.* Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *The BMJ*, v. 365, 2019.

ROOKS, M.G AND GARRETT, W.S, 2016. Metabolic flexibility in health and disease Bret HHS Public Access. *Physiology & behavior*, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2017.

ROUHANI, Mohammad Hossein *et al.* Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition*, v. 32, n. 10, p. 1037–1047, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.017>>.

RUIZ-CANELA, M. *et al.* Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *British Journal of Nutrition*, v. 113, n. 6,

p. 984–995, 2015.

RUIZ-ESTIGARRIBIA, Liz *et al.* Lifestyles and the risk of depression in the “Seguimiento Universidad de Navarra” cohort. *European Psychiatry*, v. 61, p. 33–40, 2019.

RYAN, Donna H; YOCKEY, Sara Ryan. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over Donna. *Curr Obes Rep*, v. 176, n. 6, p. 187–194, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf>.

SANTOS, B F *et al.* Research quality assessment : Reliability and validation of the self-reported diagnosis of depression for participants of the Cohort of Universities of Minas Gerais ( CUME project ). *Journal of Affective Disorders Reports*, v. 6, 2021.

SCHUCH, Felipe Barreto; STUBBS, Brendon. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Current Sports Medicine Reports*, v. 18, n. 8, p. 299–304, 2019.

SENA, Tito. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações*. [S.l.: s.n.], 2014. v. 11.

SILVA MENEGUELLI, Talitha *et al.* Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 71, n. 6, p. 678–692, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1725961>>.

SILVEIRA, B.K.S. *et al.* Sociodemographic characteristics and dietary patterns in cardiometabolic risk subjects. *British Food Journal*, v. 121, n. 11, 2019.

SMAGULA, Stephen F. *et al.* Immunological biomarkers associated with brain structure and executive function in late-life depression: exploratory pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 32, n. 6, p. 692–699, 2017.

SMALL, DANA M, DIFELICEANTONIO, Alexandra G. Processed foods and food reward. *Science*, v. 363, n. 6425, p. 346–348, 2019. Disponível em:

<<http://science.sciencemag.org/content/363/6425/346>>.

SOUZA E SOUZA, Luís Paulo *et al.* Binge drinking and overweight in brazilian adults - CUME Project. *Revista brasileira de enfermagem*, v. 73 1, n. Suppl 1, p. e20190316, 2020.

SPIEGEL, Karine *et al.* Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*, v. 141, n. 11, p. 846–850, 2004.

ST-ONGE, M. P. Sleep–obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obesity Reviews*, v. 18, n. February, p. 34–39, 2017.

TRAVERSY, Gregory; CHAPUT, Jean Philippe. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Current obesity reports*, v. 4, n. 1, p. 122–130, 2015.

TROUBAT, Romain *et al.* Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience*, v. 53, n. 1, p. 151–171, 2021.

TURICCHI J, O'DRISCOLL R, FINLAYSON G, DUARTE C, PALMEIRA AL, LARSEN SC, HEITMANN BL, Stubbs RJ. Data Imputation and Body Weight Variability Calculation Using Linear and Nonlinear Methods in Data Collected From Digital Smart Scales: Simulation and Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*, v. 8, n. 9, p. 1–23, 2020.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. *Food Consumption and Nutrient Intakes*. Disponível em: <<https://www.ers.usda.gov/data-products/food-consumption-and-nutrient-intakes/>>.

VAN BAAK, Marleen A.; MARIMAN, Edwin C.M. Mechanisms of weight regain after weight loss — the role of adipose tissue. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, n. 5, p. 274–287, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0148-4>>.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira; FERREIRA, Vanessa Alves. Obesidade: uma perspectiva plural Obesity: a plural perspective. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 1, p. 185–194, 2010.

WANG, Yi-Qun *et al.* The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Current Neuropharmacology*, v. 13, n. 4, p. 543–

553, 2015.

WARD, Zachary J. *et al.* Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 25, p. 2440–2450, 2019.

WATSON, Nathaniel F. *et al.* Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*, v. 38, n. 6, p. 843–844, 2015.

WIERSIELIS, Kimberly R.; SAMUELS, Benjamin A.; ROEPKE, Troy A. Perinatal exposure to bisphenol A at the intersection of stress, anxiety, and depression. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 79, n. May 2019, p. 106884, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106884>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Depression*. Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_3)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Depressive disorder (depression)*.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Obesity*. Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Obesity and overweight - WHO*. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

WORLD OBESITY FEDERATION. World Obesity Atlas 2023 Report. n. March, 2023. Disponível em: <<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>>.

ZAHEDI, Hoda *et al.* Breakfast consumption and mental health: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutritional Neuroscience*, v. 25, n. 6, p. 1250–1264, 2022.

ZHENG, Liwen *et al.* Ultra-Processed Food Is Positively Associated With Depressive Symptoms Among United States Adults. *Frontiers in Nutrition*, v. 7, n. December, p. 1–9, 2020.

ZOBEL, Emilie H. *et al.* Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Current obesity reports*, v. 5, n. 4, p. 449–455, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13679-016-0233-8>>.