

# Consumo de alimentos ultraprocessados e função renal: análise da taxa de filtração glomerular no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Paulo Henrique de Almeida Soares Pimenta

03 de dezembro de 2025

## Índice

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Justificativa</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Descrição do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto)</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Objetivos</b>	<b>4</b>
4.1	Objetivo Geral . . . . .	4
4.2	Objetivos Específicos . . . . .	4
<b>5</b>	<b>Hipótese</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>Metodologia</b>	<b>5</b>
6.1	Variáveis de estudo . . . . .	5
6.2	Coleta das Variáveis Relacionadas à Função Renal . . . . .	7
6.3	Revisão de Literatura (Desenho Conceitual) . . . . .	8
6.4	Desenho do Estudo e População . . . . .	9
6.5	Análise Estatística . . . . .	9
6.6	Relevância do Estudo . . . . .	12
<b>7</b>	<b>Cronograma</b>	<b>12</b>
<b>8</b>	<b>Resultados Esperados</b>	<b>13</b>
<b>9</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>13</b>

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)

FACULDADE DE MEDICINA

**Consumo de alimentos ultraprocessados e  
função renal: análise da taxa de filtração  
glomerular no Estudo Longitudinal de  
Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Paulo Henrique de Almeida Soares Pimenta

Projeto de Pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da USP, como requisito para  
ingresso programa de mestrado da Faculdade Medicina da USP.

SÃO PAULO – SP

December 3, 2025

# 1 Introdução

A função renal desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase do organismo, sendo a taxa de filtração glomerular (TFG) o principal indicador clínico para sua avaliação. A doença renal crônica (DRC) emerge como um grave problema de saúde pública global, caracterizada por elevada morbimortalidade, significativo impacto econômico e uma prevalência crescente tanto no Brasil quanto internacionalmente (He et al., 2024; Rey-García et al., 2021; Srour et al., 2019).

O padrão dietético moderno tem sido marcado por uma crescente substituição de alimentos *in natura* ou minimamente processados por Alimentos Ultraprocessados (AUPs), conforme a classificação NOVA (Monteiro et al., 2019), cujo consumo já corresponde a mais da metade da energia dietética total em países de alta renda e entre um quinto e um terço em países de renda média, como o Brasil (Canhada et al., 2020; Monteiro et al., 2019). Estes produtos, resultantes de formulações industriais complexas que incluem ingredientes refinados, aditivos e alta densidade energética, têm sido consistentemente associados a um risco elevado de obesidade, doenças metabólicas, cardiovasculares e renais.

Evidências de estudos internacionais, como revisões sistemáticas e meta-análises, indicam que padrões dietéticos com alta ingestão de ultraprocessados podem estar relacionados ao declínio da TFG e ao aumento do risco de progressão para DRC (Cecchini et al., 2025; He et al., 2024). Um aumento de 10% no consumo de AUPs foi associado a um risco 7% maior de DRC (He et al., 2024) e o alto consumo está associado a um declínio da função renal, particularmente em idosos (Leonberg et al., 2025; Rey-García et al., 2021).

A relevância do tema no Brasil é sublinhada pelo aumento do consumo de AUPs e pela necessidade de ferramentas de rastreamento, como evidenciado pelo Escore Nova o qual, primeiramente, estabeleceu um questionário eletrônico de autorrelato (Costa et al., 2021), contudo, no contexto brasileiro, ainda há uma lacuna de estudos longitudinais que investiguem essa associação de forma aprofundada.

Diante deste impacto crescente referente ao aumento sognificativo da DRC e suas consequências e das necessidades de estratégia de prevenção primária (Avesani et al., 2023) o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) representa a maior coorte nacional, dispondo de dados abrangentes sobre dieta, exames laboratoriais e medidas clínicas (Canhada et al., 2020). Este vasto conjunto de informações oferece uma oportunidade ímpar para investigar a relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a função renal na população brasileira o qual este projeto propõe avaliar através de métodos estatísticos e revisões sistemáticas.

<b>Grupo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Exemplos</b>
<b>1. In natura ou minimamente processados</b>	Alimentos obtidos diretamente da natureza, submetidos apenas a processos simples como lavagem, refrigeração, moagem, secagem, fermentação simples ou pasteurização, <b>sem aditivos</b> .	Frutas, legumes, verduras, carnes frescas, ovos, arroz, feijão, leite.
<b>2. Ingredientes culinários processados</b>	Substâncias extraídas do grupo 1 ou da natureza e usadas para temperar, cozinhar ou preparar alimentos. Geralmente passam por processos como prensagem, refino, moagem ou extração.	Óleos vegetais, manteiga, açúcar, sal, mel.
<b>3. Processados</b>	Produtos feitos com adição de ingredientes do grupo 2 a alimentos do grupo 1, para maior durabilidade ou para modificação moderada de sabor. Normalmente têm poucos ingredientes.	Pães caseiros, queijos, conservas de vegetais ou frutas.
<b>4. Ultraprocessados</b>	Formulações industriais com <b>ingredientes exclusivos do uso industrial</b> , como corantes, aromatizantes, emulsificantes e outros aditivos; frequentemente incluem técnicas que descaracterizam a matriz alimentar original.	Refrigerantes, embutidos, salgadinhos, biscoitos recheados, cereais matinais, refeições prontas.

Fonte: Adaptado de Monteiro, C.A. et al. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutrition*, 22(5), 936–941.

DOI : 10.1017/S1368980018003762

## 2 Justificativa

Dante da crescente prevalência da Doença Renal Crônica (DRC) e do seu impacto significativo na saúde pública e nos sistemas de saúde, torna-se imperativo investigar fatores modificáveis que possam influenciar sua progressão. O consumo de alimentos

ultraprocessados, um padrão alimentar em ascensão globalmente, tem sido apontado como um potencial contribuinte para diversas condições crônicas, incluindo a DRC. A relevância deste estudo é multifacetada e se fundamenta em pontos cruciais:

1. **Impacto da DRC:** A DRC continua a ser uma condição de saúde pública com custos elevados para o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, demandando estratégias eficazes de prevenção e manejo.
2. **Fator Modificável:** A dieta, e em particular o consumo de alimentos ultraprocessados, representa um fator modificável que pode ser alvo de intervenções de saúde pública. Compreender essa associação é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção primária e secundária da DRC.
3. **Dados Longitudinais do ELSA-Brasil:** O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) oferece uma base de dados robusta e representativa da população adulta brasileira, com informações detalhadas sobre hábitos alimentares e marcadores de saúde renal. A natureza longitudinal do ELSA-Brasil permite investigar relações de causa e efeito e o declínio da função renal ao longo do tempo, o que é escasso na literatura nacional.
4. **Contribuição Científica e Política Pública:** Os resultados deste estudo têm o potencial de gerar evidências científicas inéditas sobre a associação entre o consumo de ultraprocessados e a TFG no Brasil. Tais achados poderão subsidiar a formulação de políticas públicas de alimentação e nutrição, bem como diretrizes clínicas para a prevenção e o controle da DRC, promovendo uma alimentação mais saudável e sustentável para a população.

### **3 Descrição do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto)**

O ELSA-Brasil é um estudo longitudinal, multicêntrico, recrutou 15.105 servidores públicos de instituições de ensino e pesquisa em seis cidades (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória) em três diferentes regiões no Brasil. O estudo foi criado a partir de uma chamada pública lançada, em 2005, pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério da Ciência e Tecnologia. Além disso, é a maior pesquisa multicêntrica de coorte realizada por um país fora do eixo dos países desenvolvidos. Participam do ELSA-Brasil: a Universidade Federal da Bahia (UFBA), a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, Rio de Janeiro), a Universidade de São Paulo (USP) e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Os funcionários e docentes responderam questionários sobre suas condições gerais de saúde, história familiar de doenças, uso de medicamentos, saúde mental, entre outros tópicos. Além disso, foram submetidos a uma série de exames laboratoriais e físicos. Originalmente a coorte foi desenvolvida com o objetivo de estudar a incidência de diabetes e doenças cardiovasculares na população brasileira e os seus determinantes biológicos e sociais (Silva, 2017, 2021).

O estudo recebeu significativo financiamento governamental, sendo apoiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (Departamento de Ciência e Tecnologia) e pelo Ministério

da Ciência, Tecnologia e Inovação (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos), além do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) (Schmidt et al., 2015).

## 4 Objetivos

### 4.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação longitudinal entre o consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) e a taxa de declínio da função renal em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), avaliar os riscos causados oriundos desta mesma diminuição de função renal e o desenvolvimento da doença renal crônica através dos modelos lineares mistos.

- População: Foram recrutados 15.105 servidores públicos (ativos e aposentados). Os participantes eram homens e mulheres, com idade entre 35 e 74 anos na linha de base.
- Centros de Pesquisa: O estudo foi realizado em seis capitais brasileiras, em instituições públicas de ensino superior e pesquisa: Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Vitória e Porto Alegre.
- Fases de Coleta (Ondas): A linha de base (Onda 1) foi coletada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. O estudo é longitudinal, com acompanhamentos subsequentes, incluindo a Onda 2 (2012–2014) e a Onda 3 (2017–2019). O rigor metodológico do ELSA-Brasil é garantido pelo protocolo de entrevistas e exames padronizados e por um rígido controle de qualidade.
- Desfechos Principais: Embora o foco inicial fosse a incidência de diabetes e DCV, o ELSA-Brasil também coleta informações detalhadas sobre DRC, dependentes de valores laboratoriais e medidas clínicas sofisticadas, preenchendo uma lacuna importante em estudos brasileiros.

### 4.2 Objetivos Específicos

Para alcançar o objetivo geral, serão desenvolvidos os seguintes objetivos específicos:

- Estimar o consumo de AUP (% do Valor Energético Total - VET) nos diferentes momentos de coleta do ELSA-Brasil.
- Descrever e modelar os perfis individuais e médios da eGFR (taxa de filtração glomerular estimada) ao longo do período de acompanhamento do estudo (Singer & Andrade, 1986).
- Aplicar Modelos Lineares Mistas (MLM) para estimar o efeito do consumo de AUP na interceptação (valor basal esperado) e na inclinação (taxa de declínio) da eGFR, controlando para variáveis sociodemográficas e clínicas (Leonberg et al., 2025; Singer & Andrade, 1986).
- Utilizar técnicas de diagnóstico (análise de resíduos e pontos alavancagem) para avaliar a qualidade e as suposições subjacentes ao ajuste do MLM (Singer & Andrade, 1986).

## 5 Hipótese

Nossa hipótese central é que indivíduos com um padrão de maior consumo de alimentos ultraprocessados apresentarão uma menor taxa de filtração glomerular (TFG) e um risco elevado de declínio da função renal ao longo do tempo, mesmo após o ajuste para fatores de confusão relevantes, como idade, sexo, comorbidades e estilo de vida. Esta hipótese é embasada por estudos prévios que demonstraram a associação entre dietas ricas em ultraprocessados e desfechos adversos na saúde renal.

## 6 Metodologia

### 6.1 Variáveis de estudo

#### 6.1.1 Variáveis de desfecho (função renal)

A diminuição da função renal é avaliada através de variáveis sanguíneas, urinárias (que descrevem a capacidade de filtração e o dano renal) e variáveis coletadas através do QFA (questionário de frequência alimentar).

**6.1.1.1 Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)** A TFGe é uma ferramenta vital para decisões clínicas, rastreamento populacional e fins regulatórios (Leonberg et al., 2025)

- Descrição e Definição: A TFGe estima o volume de filtrado pelos rins por unidade de tempo. A DRC é definida, entre outros critérios, por uma TFGe estimada inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Avesani et al., 2023; He et al., 2024).
- Declínio da Função Renal: O declínio da função renal pode ser definido como uma diminuição da TFGe além do esperado para a idade (Rey-García et al., 2021).

**6.1.1.2 Creatinina Sérica (SCr)** A creatinina sérica é um marcador importante usado para estimar a TFGe e avaliar a função renal (Leonberg et al., 2025; Rey-García et al., 2021).

- Descrição e Definição: Níveis de SCr são utilizados no cálculo da TFGe. Um critério para o declínio da função renal é um aumento da SCr (Leonberg et al., 2025; Rey-García et al., 2021).
- Critério de Disfunção Renal Específico: Em estudos clínicos, a ocorrência de disfunção renal pode ser definida como o momento em que o nível de creatinina sérica tem um valor 15% maior do que o valor basal correspondente (Singer & Andrade, 1986).

**6.1.1.3 Razão Albumina-Creatinina na Urina (UACR)** A UACR é um marcador de lesão renal, particularmente de albuminúria (He et al., 2024).

- Descrição e Definição: O critério para a DRC inclui uma razão albumina-creatinina 30 mg/g (He et al., 2024). No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), a razão albumina-creatinina na urina (UACR) foi utilizada para definir “UACR Elevada” como 3,4 mg/mmol (30 mg/g), a partir de coleta noturna validada (Schmidt et al., 2015).

### **6.1.2 Variáveis de Exposição e Avaliação Dietética**

**6.1.2.1 Questionário de Frequência Alimentar (QFA)** O QFA é o principal instrumento utilizado em grandes estudos de coorte para avaliar a ingestão alimentar habitual dos participantes (Silva, 2021).

- Descrição e Coleta: O QFA utilizado no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é semi-quantitativo e foi previamente desenvolvido e validado para a população do estudo. Ele consiste em uma lista de 114 alimentos/preparações (Canhada et al., 2020; Silva, 2021).
  - Os participantes são questionados sobre a frequência do consumo de uma porção padrão de cada alimento nos últimos 12 meses (Silva, 2021).
  - A coleta visa estimar o hábito alimentar dos participantes, considerando variações no consumo entre as estações do ano (Silva, 2021).
  - O questionário possui oito opções de resposta para frequência, desde “mais de 3 vezes ao dia” até “nunca/quase nunca” (Naud, 2019).
  - A reproduzibilidade e a validade relativa do QFA no ELSA-Brasil foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação intraclass (ICC), mostrando confiabilidade satisfatória para todos os nutrientes e validade relativa aceitável para energia, macronutrientes, cálcio, potássio e vitaminas E e C (Cacau et al., 2025; Canhada et al., 2020; Naud, 2019; Silva, 2021).
  - Para quantificar o consumo diário, o número de porções consumidas por dia é multiplicado pelo peso da porção padrão e pelo peso da frequência de consumo (Canhada et al., 2020; Naud, 2019; Silva, 2021).
  - Valores extremos de consumo energético (por exemplo, abaixo de 500 Kcal/dia ou acima de 4.000 Kcal/dia) são frequentemente excluídos para garantir a plausibilidade dos dados (Canhada et al., 2020; Silva, 2021).

**6.1.2.2 Variáveis Dietéticas Derivadas do QFA e sua Relação com a Função Renal** A partir do QFA, diversas variáveis de consumo podem ser calculadas e adicionadas aos modelos de função renal:

1. Ingestão de Nutrientes e Energia: O QFA permite estimar a ingestão energética diária (em quilocalorias) e a ingestão de macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídios) e ácidos graxos (saturados, monoinsaturados, poli-insaturados). A ingestão de nutrientes é tipicamente ajustada pelo valor energético total (VET), utilizando o método residual, em análises epidemiológicas (Naud, 2019).
2. Consumo de Alimentos Ultraprocessados (UPF):

- O consumo de UPFs classificado utilizando o sistema NOVA, que categoriza alimentos com base na extensão e propósito do processamento industrial (Avesani et al., 2023; Costa et al., 2021; He et al., 2024; Rey-García et al., 2021).
- O consumo de UPFs, geralmente expresso como a porcentagem da energia total diária ingerida proveniente desses alimentos (UPFc), tem sido associado ao risco aumentado de diversas DCNT, incluindo o declínio da função renal (CKD) (Costa et al., 2021; He et al., 2024).

### 3. Padrões Dietéticos:

- A análise de padrões dietéticos, como a dieta ocidental (rica em alimentos ultraprocessados) versus dietas mais saudáveis (ricas em frutas, vegetais e grãos integrais), pode ser realizada utilizando técnicas como análise fatorial ou análise de componentes principais (Naud, 2019; Silva, 2021).
- Esses padrões podem ser associados à função renal, fornecendo uma visão mais abrangente do impacto dietético na saúde renal.

### 4. Índices de qualidade de dieta:

- Índices como o de Índice de Qualidade de Dieta revisado (IQD-R) ou escores baseados em dietas saudáveis tais como o Planetary Health Diet Index (PHDI). Tais índices fornecem uma pontuação única relativa a qualidade geral da dieta, que pode ser correlacionada com a função renal (Naud, 2019; Silva, 2017).

#### 6.1.3 Dados Antropométricos

- Índice de Massa Corporal (IMC)
- Condições Clínicas e Comorbidades (Fatores de Risco para DRC): Dislipidemia (LDL 130 mg/dL ou uso de hipolipemiantes), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (pressão sistólica 140 mm Hg, pressão diastólica 90 mm Hg ou tratamento com anti-hipertensivo), Diabetes Mellitus (DM) (diagnóstico prévio, uso de medicação, glicose sanguínea 126 mg/dL, glicose 2h 200 mg/dL ou HbA1C 6,5%), e Doença Cardiovascular (Silva, 2021).
- Hábitos de Vida: Tabagismo, nível de atividade física, consumo de álcool (Silva, 2021).

A associação entre TFG e fatores de risco modificáveis, como o consumo de alimentos ultraprocessados (AUPF), tem sido consistentemente investigada, visto que o aumento de 10% no consumo de AUPF foi associado a um risco 7% maior de DRC ( $RR = 1,07$ ). O consumo de AUPF, que é um fator de risco modificável para doenças crônicas, tem sido consistentemente associado à diminuição da função renal (Avesani et al., 2023; He et al., 2024).

## 6.2 Coleta das Variáveis Relacionadas à Função Renal

As metodologias de coleta e análise dessas variáveis geralmente seguem protocolos padronizados, como observado em grandes estudos de coorte como o ELSA-Brasil.

### **6.2.1 Coleta de Amostras Biológicas**

A coleta de material biológico é crucial para a determinação das variáveis sanguíneas e urinárias.

- Tipos de amostras: As variáveis são determinadas a partir de amostras de sangue em jejum, amostras pontuais ou coleta de urina durante determinado horário (Naud, 2019; Rey-García et al., 2021).
- Preparação do participante: Os participantes são orientados a seguir protocolos específicos antes da coleta, como jejum de 8 a 12 horas para amostras de sangue (Naud, 2019).
- Procedimentos de coleta: A coleta é realizada por profissionais treinados, utilizando técnicas assépticas para garantir a integridade das amostras. As amostras de sangue são tipicamente colhidas utilizando um sistema vacutainer em vários tubos específicos (EDTA, gel ativador para separação de soro, citrato, fluoreto/oxalato, heparina) (Naud, 2019).
- Processamento da amostra: Após a coleta, as amostras são processadas conforme protocolos padronizados, incluindo centrifugação para separar o soro ou plasma, e armazenamento em temperaturas adequadas (-20°C ou -80°C) até a análise. Para garantir a qualidade, as amostras são processadas rapidamente. Elas são mantidas em gelo e centrifugadas no máximo até 30 minutos após a coleta. Depois da centrifugação, o material biológico é aliquotado e armazenado (Naud, 2019).

## **6.3 Revisão de Literatura (Desenho Conceitual)**

### **6.3.1 O Sistema NOVA e a Classificação de Alimentos Ultraprocessados**

A classificação NOVA é fundamentada na extensão e propósito do processamento (Monteiro et al., 2019). Os AUPs (Grupo 4) são identificáveis pela presença de substâncias que raramente são usadas em preparações culinárias domésticas (como xarope de milho com alto teor de frutose, óleos interesterificados e proteínas hidrolisadas) ou pela inclusão de aditivos cosméticos (como aromatizantes, intensificadores de sabor, corantes, emulsificantes e edulcorantes). O consumo de AUPs tem um impacto negativo na qualidade nutricional da dieta global (Avesani et al., 2023; Cecchini et al., 2025).

### **6.3.2 AUPs e Doenças Crônicas: Mecanismos Além da Nutrição**

Embora os AUPs tenham tipicamente um perfil nutricional ruim (baixo teor de fibra, alto teor de gorduras saturadas, sódio e açúcar)(Rey-García et al., 2021), as associações com doenças persistem mesmo após o ajuste para esses nutrientes, sugerindo que o risco reside em outros fatores relacionados ao processamento (Avesani et al., 2023; Srour et al., 2019).

### **6.3.3 A Avaliação Simplificada do Consumo de AUPs no Brasil**

A avaliação detalhada do consumo de AUPs, tipicamente realizada por caracterização da população, suas frequências e avaliações cruzadas.

## 6.4 Desenho do Estudo e População

Este será um estudo longitudinal observacional de coorte prospectiva, utilizando dados provenientes das diferentes ondas do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). A população do estudo será composta por participantes adultos (com idades entre 35 e 74 anos) do ELSA-Brasil, uma coorte multicêntrica de servidores públicos de seis instituições de ensino e pesquisa no Brasil, que visa investigar a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis.

## 6.5 Análise Estatística

As análises estatísticas serão realizadas em etapas:

1. **Análise Descritiva:** Serão apresentadas estatísticas descritivas (médias, desvios-padrão, medianas, quartis, frequências e percentuais) para caracterizar a população do estudo e as variáveis de interesse (Artes & Barroso, 2023).
2. **Modelos Lineares Mistos (LMM):** Para avaliar a associação longitudinal entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a TFG, serão ajustados modelos lineares mistos com intercepto aleatório por indivíduo, considerando a natureza hierárquica e repetida dos dados. A inclusão de um termo de *slope* aleatório será avaliada quando apropriado para capturar a variabilidade individual na trajetória da TFG (Demidenko, 2013; Fávero & Belfiore, 2017).
3. **Seleção de Modelos:** A comparação entre os modelos será realizada utilizando critérios de informação como o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério de Informação Bayesiano (BIC) (Demidenko, 2013; Fávero & Belfiore, 2017).
4. **Diagnóstico e Robustez:** A avaliação de resíduos e o diagnóstico de ajuste dos modelos serão conduzidos para verificar a adequação das premissas. Adicionalmente, será explorada a utilização de versões robustas de LMM (e.g., `robustlmm` no R) para mitigar a influência de potenciais *outliers* ou observações influentes (Artes & Barroso, 2023; Demidenko, 2013; Fávero & Belfiore, 2017).
5. **Análise de Modificadores de Efeito:** Serão realizadas análises estratificadas e/ou inclusão de termos de interação nos modelos para investigar se a associação entre ultraprocessados e TFG difere em subgrupos específicos (e.g., por idade, sexo, presença de hipertensão ou diabetes) (Artes & Barroso, 2023).

### 6.5.1 O Modelo Linear Misto (MLM)

O Modelo Linear Misto (MLM), ou Linear Mixed Effects (LME) Model, é o framework estatístico mais adequado para analisar a diminuição da função renal (representada pela TFG) em um estudo longitudinal com medidas repetidas, como a coorte ELSA-Brasil. Este modelo é uma extensão da regressão linear que lida explicitamente com a dependência dos dados, modelando a correlação que existe entre as múltiplas observações coletadas do mesmo indivíduo ao longo do tempo. O modelo MLM decompõe a variação total em efeitos fixos (a trajetória média populacional) e efeitos aleatórios (a variação individual em torno dessa média) (Demidenko, 2013; Fávero & Belfiore, 2017; Field et al., 2012; Gail et al., 2010; Singer & Andrade, 1986).

### 6.5.1.1 Modelo Linear Misto para Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)

**6.5.1.1.1 Formulação Matemática Detalhada do Modelo Linear Misto** O MLM para a TFGe, utilizando a formulação de Laird e Ware (1982), é representado pela combinação de dois níveis.

Modelo para o Indivíduo  $i$  no Tempo  $j$  (Notação Matricial Condisional)

A resposta  $Y_i$  (vetor de medições da TFGe ao longo do tempo para o participante  $i$ ) é dada por:

$$Y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \epsilon_i \quad \text{para } i = 1, \dots, N$$

Onde:

Componente	Dimensão	Descrição
$Y_i$	$n_i \times 1$	Vetor das $n_i$ observações da TFGe para o participante $i$ .
$X_i$	$n_i \times p$	Matriz de <i>design</i> das variáveis fixas (preditoras) para o indivíduo $i$ .
$\beta$	$p \times 1$	Vetor de <b>Efeitos Fixos</b> (parâmetros populacionais).
$Z_i$	$n_i \times q$	Matriz de <i>design</i> das variáveis aleatórias para o indivíduo $i$ .
$b_i$	$q \times 1$	Vetor de <b>Efeitos Aleatórios</b> (desvios específicos do indivíduo).
$\epsilon_i$	$n_i \times 1$	Vetor de erros residuais ( <i>within-subject error term</i> ).

Suposições da Distribuição (Second Stage Model)

Assume-se que os efeitos aleatórios  $b_i$  e os erros residuais  $\epsilon_i$  são independentes e normalmente distribuídos:

- **Efeitos Aleatórios:**  $b_i \sim N(0, D^*)$ 
  - $D^*$  é a matriz de covariância entre os efeitos aleatórios (variância *between-subject* ou *between-cluster*), frequentemente escalonada como  $D^* = \sigma^2 D$ , onde  $\sigma^2$  é a variância *within-subject*.
  - A TFGe exibe notória heterogeneidade de respostas, tornando a modelagem de efeitos aleatórios essencial.
- **Erros Residuais:**  $\epsilon_i \sim N(0, R_i)$ 
  - Para o MLM básico,  $R_i = \sigma^2 I_{n_i}$ , onde  $I_{n_i}$  é a matriz identidade, implicando independência entre os resíduos no tempo.

- Em modelos longitudinais avançados (e.g., modelos de crescimento), pode-se optar por estruturas de correlação residual mais complexas, como a Autorregressiva de Ordem 1 (AR(1)), para modelar a dependência residual ao longo do tempo.

**6.5.1.1.2 Especificação do Modelo Aplicado à Função Renal (TFGe)** Para modelar o declínio da TFGe em função do consumo de Alimentos Ultraprocessados (UPFc) e outras covariáveis, a formulação por observação  $j$  (visita) no participante  $i$  é:

$$\text{TFGe}_{ij} = \underbrace{\beta_0 + \beta_1 \text{Tempo}_j + \beta_2 \text{UPFc}_i + \beta_3 (\text{Tempo}_j \times \text{UPFc}_i) + X'_{ij}\gamma}_{\text{Efeitos Fixos } (X_i\beta)} + \underbrace{b_{0i} + b_{1i} \text{Tempo}_j}_{\text{Efeitos Aleatórios } (Z_i b_i)} + \epsilon_{ij}$$

Efeitos Fixos ( $X_i\beta$ )

Representam o declínio **médio populacional** de TFGe:

- $\beta_0$ : Intercepto médio populacional (TFGe média na Linha de Base, quando **Tempo**=0 e covariáveis contínuas centradas são zero).
- $\beta_1$ : Efeito fixo do **Tempo** (Declínio médio populacional da TFGe por unidade de tempo).
- $\beta_2$ : Efeito fixo do **UPFc** (Associação média do consumo de UPFc com a TFGe inicial).
- $\beta_3$ : Efeito da **Interação Tempo × UPFc** (Indica se a taxa de declínio da TFGe ( $\beta_1$ ) difere conforme o nível de consumo de UPFc).
- $X'_{ij}\gamma$ : Contribuição das demais covariáveis fixas (e.g., Idade, Sexo, DM, HAS, IMC, Renda *per capita*).

Efeitos Aleatórios ( $Z_i b_i$ )

Capturam a **variação individual** na trajetória de declínio. Neste modelo,  $q = 2$ , e a matriz  $Z_i$  contém uma coluna de 1's (intercepto) e a coluna do **Tempo\_j**:

- $b_{0i}$ : Desvio aleatório do **Intercepto** do indivíduo  $i$  em relação ao intercepto médio populacional ( $\beta_0$ ).
- $b_{1i}$ : Desvio aleatório da **Inclinação (Tempo)** do indivíduo  $i$  em relação à inclinação média populacional ( $\beta_1$ ).

## 6.5.2 2.3 Matriz de Covariância dos Efeitos Aleatórios ( $D^*$ )

Esta matriz  $2 \times 2$  é geralmente assumida como *General positive-definite* (não estruturada), permitindo a correlação entre o ponto de partida ( $b_{0i}$ ) e a taxa de declínio ( $b_{1i}$ ):

$$D^* = \sigma^2 D = \sigma^2 \begin{pmatrix} d_{00} & d_{01} \\ d_{10} & d_{11} \end{pmatrix}$$

Onde:

- $d_{00}$  é a variância do intercepto aleatório.
- $d_{11}$  é a variância da inclinação aleatória.
- $d_{01} = d_{10}$  é a covariância entre o intercepto e a inclinação. Se significativamente diferente de zero, indica que indivíduos com TFGe inicial mais alta tendem a ter uma taxa de declínio (mais rápida ou mais lenta) diferente da média.

## 6.6 Relevância do Estudo

### 6.6.1 Relevância Científica

A aplicação de métodos modernos de análise estatística em saúde, como os modelos lineares mistos, permitirá uma compreensão aprofundada das trajetórias da TFG e sua relação com o consumo de ultraprocessados, contribuindo para o avanço do conhecimento epidemiológico e clínico na área de nefrologia e nutrição.

### 6.6.2 Relevância Clínica

A identificação de padrões alimentares, como o alto consumo de ultraprocessados, que aceleram a perda da TFG, pode fornecer subsídios importantes para a prática clínica, orientando profissionais de saúde na elaboração de recomendações dietéticas preventivas e terapêuticas para pacientes em risco ou com DRC.

### 6.6.3 Relevância Social

Os resultados deste estudo poderão oferecer subsídios robustos para a formulação e implementação de políticas públicas de saúde e nutrição no Brasil, visando à promoção de hábitos alimentares mais saudáveis e à prevenção da DRC, com potencial impacto na redução da morbimortalidade e dos custos associados a essa condição.

## 7 Cronograma

Etapa	1-6 meses	7-12 meses	13-18 meses	19-24 meses
Revisão bibliográfica	x			
Aprovação no Comitê de Ética	x			
Extração e organização dos dados		x		
Análise estatística		x	x	
Redação preliminar			x	
Revisão e defesa				x

## 8 Resultados Esperados

Com base na hipótese formulada e na metodologia proposta, espera-se que este estudo identifique uma associação significativa entre o maior consumo de alimentos ultraprocessados e uma menor taxa de filtração glomerular (TFG), bem como um risco aumentado de declínio da função renal ao longo do tempo em participantes do ELSA-Brasil. A confirmação dessa hipótese reforçaria a evidência de que padrões alimentares ricos em ultraprocessados contribuem para a etiologia e progressão da doença renal crônica.

Os resultados detalhados deverão incluir:

- A prevalência e as características do consumo de ultraprocessados na coorte do ELSA-Brasil, fornecendo um panorama atualizado dos hábitos alimentares da população estudada.
- A quantificação da associação entre os quartis de consumo de ultraprocessados e os valores da TFG, ajustada para uma série de covariáveis sociodemográficas, clínicas e de estilo de vida.
- A identificação de potenciais modificadores de efeito, como idade, sexo, IMC, hipertensão e diabetes, que podem influenciar a força ou a direção dessa associação.
- Evidências sobre o declínio longitudinal da TFG em diferentes grupos de consumo de ultraprocessados, o que é crucial para entender a dinâmica da doença renal.

Esses achados terão implicações importantes para a saúde pública e a prática clínica. Poderão embasar o desenvolvimento de recomendações alimentares nacionais mais específicas e eficazes, bem como estratégias de prevenção primária e secundária da DRC no Brasil. Além disso, o estudo contribuirá para a literatura científica ao fornecer dados longitudinais de uma grande coorte brasileira, preenchendo lacunas existentes e fortalecendo a base de evidências sobre o impacto dos alimentos ultraprocessados na saúde renal.

## 9 Referências Bibliográficas

- Artes, R., & Barroso, L. P. (2023). Métodos multivariados de análise estatística. *São Paulo: Blucher*.
- Avesani, C. M., Cuppari, L., Nerbass, F. B., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2023). Ultraprocessed foods and chronic kidney disease—double trouble. *Clinical kidney journal*, 16(11), 1723–1736.
- Cacau, L. T., Bittencourt, M. S., Santos, I. S., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Marchioni, D. M. (2025). Adherence to different EAT-Lancet diet scores and subclinical atherosclerosis: results from ELSA-Brasil cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 104228.
- Canhada, S. L., Luft, V. C., Giatti, L., Duncan, B. B., Chor, D., Fonseca, M. de J. M. da, Matos, S. M. A., Molina, M. del C. B., Barreto, S. M., Levy, R. B., et al. (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 nutrition*, 23(6), 1076–1086.

- Cecchini, V., Sabatino, A., Contzen, B., & Avesani, C. M. (2025). Food additives containing potassium, phosphorus, and sodium in ultra-processed foods: potential harms to individuals with chronic kidney disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1–6.
- Costa, C. dos S., Faria, F. R. de, Gabe, K. T., Sattamini, I. F., Khandpur, N., Leite, F. H. M., Steele, E. M., Louzada, M. L. da C., Levy, R. B., & Monteiro, C. A. (2021). Escore Nova de consumo de alimentos ultraprocessados: descrição e avaliação de desempenho no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 55, 13.
- Demidenko, E. (2013). *Mixed models: theory and applications with R*. John Wiley & Sons.
- Fávero, L. P., & Belfiore, P. (2017). *Manual de análise de dados: estatística e modelagem multivariada com Excel®, SPSS® e Stata®*. Elsevier Brasil.
- Field, A., Field, Z., & Miles, J. (2012). *Discovering statistics using R*.
- Gail, M., Krickeberg, K., Samet, J., Tsiatis, A., & Wong, W. (2010). *Statistics for Biology and Health*.
- He, X., Zhang, X., Si, C., Feng, Y., Zhu, Q., Li, S., & Shu, L. (2024). Ultra-processed food consumption and chronic kidney disease risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1359229.
- Leonberg, K. E., Maski, M. R., Scott, T. M., Chen, Y., Zhou, B., & Naumova, E. N. (2025). Trends in chronic kidney disease and calories from ultra-processed foods: NHANES at the highly granular level. *Discover Public Health*, 22(1), 1–16.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J.-C., Louzada, M. L., Rauber, F., Khandpur, N., Cediel, G., Neri, D., Martinez-Steele, E., et al. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public health nutrition*, 22(5), 936–941.
- Naud, L. M. (2019). *Consumo de ácidos graxos e álcool e sua relação com subfrações lipídicas quantificadas por ultracentrifugação vertical* [Tese de doutorado]. Universidade de São Paulo.
- Rey-García, J., Donat-Vargas, C., Sandoval-Insausti, H., Bayan-Bravo, A., Moreno-Franco, B., Banegas, J. R., Rodríguez-Artalejo, F., & Guallar-Castillón, P. (2021). Ultra-processed food consumption is associated with renal function decline in older adults: a prospective cohort study. *Nutrients*, 13(2), 428.
- Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Mill, J. G., Lotufo, P. A., Chor, D., Barreto, S. M., Aquino, E. M., Passos, V. M. A., Matos, S. M., Molina, M. del C. B., et al. (2015). Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *International journal of epidemiology*, 44(1), 68–75.
- Silva, V. C. da. (2017). *Aposentadoria, alimentação e fatores de risco à saúde no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [Tese de doutorado]. Universidade de São Paulo.
- Silva, V. C. da. (2021). *Aplicação de algoritmos de machine learning na avaliação do consumo alimentar: resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [Tese de doutorado]. Universidade de São Paulo.
- Singer, J. M., & Andrade, D. de. (1986). Análise de dados longitudinais. *Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística*, 7.
- Srouf, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Andrianasolo, R. M., Chazelas, E., Deschamps, M., Hercberg, S., Galan, P., et al. (2019). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *bmj*, 365.