

Alimentos ultraprocessados e saúde humana: a tese central e as evidências

Carlos A Monteiro, María LC Louzada, Euridice Steele-Martinez, Geoffrey Cannon, Giovanna C Andrade, Phillip Baker, Maira Bes-Rastrollo, Marialaura Bonaccio, Ashley N Gearhardt, Neha Khandpur, Marit Kolby, Renata B Levy, Priscila P Machado, Jean-Claude Moubarac, Leandro FM Rezende, Juan A Rivera, Gyorgy Scrinis, Bernard Srour, Boyd Swinburn, Mathilde Touvier

O primeiro artigo desta Série de três partes de The Lancet integra revisões narrativas e sistemáticas, análises originais e meta-análises com o objetivo de avaliar três hipóteses relativas a um padrão alimentar caracterizado pelo consumo de alimentos ultraprocessados (AUPs).

A primeira hipótese demonstra que esse padrão alimentar está progressivamente substituindo dietas tradicionais consolidadas em âmbito global, centradas em alimentos in natura ou minimamente processados e em sua preparação culinária como pratos e refeições, e é corroborada tanto por décadas de pesquisas nacionais sobre consumo e aquisição de alimentos como por dados recentes de vendas globais. A segunda hipótese é que esse padrão leva à deterioração da qualidade da alimentação, especialmente no contexto da prevenção de doenças crônicas, e é sustentada por levantamentos nacionais de consumo de alimentos, amplas coortes e estudos de intervenção que revelam profundos desequilíbrios nutricionais, consumo excessivo impulsionado pela alta densidade energética, pela hiperpalatabilidade, pela textura macia e pela desestruturação das matrizes alimentares; incluindo, também, redução na ingestão de fitoquímicos com efeito protetor à saúde e aumento na ingestão de compostos tóxicos, desreguladores endócrinos e classes ou misturas potencialmente prejudiciais de aditivos alimentares. A terceira e última hipótese é que esse padrão aumenta o risco de múltiplas doenças crônicas relacionadas à alimentação por meio de diversos mecanismos, e é sustentada por mais de uma centena de estudos prospectivos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos mecanísticos, que abrangem resultados adversos em praticamente todos os sistemas orgânicos. A totalidade das evidências suporta a tese de que a substituição de padrões alimentares historicamente consolidados por um padrão baseado em alimentos ultraprocessados é um dos principais fatores que impulsionam o aumento global da carga de múltiplas doenças crônicas relacionadas à dieta. Dois artigos complementares desta Série detalham ações de políticas públicas e estratégias mais amplas de saúde coletiva para promover, proteger e apoiar dietas baseadas em alimentos in natura e minimamente processados, além de prevenir sua substituição por alimentos ultraprocessados.

Publicado online 18 de novembro de 2025

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01565-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01565-X)

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)02257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02257-3)

Este é o primeiro de uma Série de três artigos sobre alimentos ultraprocessados e saúde humana. Todos os artigos da Série estão disponíveis em thelancet.com/series/ultraprocessed-food

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (Prof C A Monteiro MD, M L C Louzada PhD, G C Andrade PhD); Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (Prof C A Monteiro, M L C Louzada, E Steele-Martinez PhD, G Cannon MA, G C Andrade, N Khandpur ScD, R B Levy PhD, P P Machado PhD, J-C Moubarac PhD, L F M Rezende ScD); Sydney School of Public Health, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia (P Baker PhD); Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain (Prof M Bes-Rastrollo PhD); Spanish Biomedical Research Centre in Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBERObn), Madrid, Spain (Prof M Bes-Rastrollo); Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain (Prof M Bes-Rastrollo); Department of Epidemiology and Prevention, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy (M Bonaccio PhD); Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA (Prof A N Gearhardt PhD); Division of Human Nutrition and Health, Wageningen University, Wageningen, Netherlands (N Khandpur ScD); Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA (N Khandpur); Institute of Health, Oslo New University College, Oslo, Norway (M Kolby MSc); Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (R B Levy); University of Salamanca, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain (R B Levy); Institute for Physical Activity and Nutrition (IPAN), School of Exercise and Nutrition Sciences, Deakin University, Geelong, VIC, Australia (P P Machado); Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal; Centre de recherche en santé publique (CRéSP), Montreal, QC, Canada (J-C Moubarac); Departamento de Medicina Preventiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil (L F M Rezende); Núcleo de Pesquisa em Epidemiologia de Doenças Crônicas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil (L F M Rezende); Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México (Prof J A Rivera PhD); School of Agriculture and Food, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Austrália (G Scrinis PhD); Université Sorbonne Paris Nord e Université Paris Cité, INSERM, INRAE, CNAM, Center of Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Bobigny, França (B Srour PhD, Prof M Touvier PhD); School of Population Health, University of Auckland, Auckland, Nova Zelândia (Prof B Swinburn MD). Correspondência: Prof Carlos A Monteiro, Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo 01246-904, Brasil. Email: carlosam@usp.br

Introdução

Um comentário publicado em 2009¹ e publicações subsequentes^{2–5} sugeriram que a finalidade e a extensão do processamento industrial de alimentos têm se alterado globalmente nas últimas décadas, com efeitos prejudiciais — e frequentemente negligenciados — sobre a saúde humana, especialmente no que se refere às doenças crônicas relacionadas à dieta.

Em vez de se destinarem principalmente a prolongar a vida útil de alimentos, preservar ou realçar suas propriedades sensoriais ou facilitar o preparo culinário, os processos industriais dos alimentos têm, cada vez mais, o objetivo de criar substitutos para alimentos in natura e minimamente processados e suas preparações como pratos e refeições. Em busca de maiores lucros, especialmente por corporações transnacionais, surgiram novas tecnologias de processamento. Diferentemente de métodos tradicionalmente estabelecidos, como secagem, refrigeração, congelamento, pasteurização, fermentação, cozimento, salga, adição de açúcar, envase e enlatamento — que preservam em grande parte a estrutura natural dos alimentos e aumentam sua durabilidade, palatabilidade e versatilidade culinária —, essas novas tecnologias desestruturam as matrizes alimentares, modificam quimicamente seus componentes e os combinam com aditivos para fabricar produtos prontos para consumo, duráveis e altamente palatáveis.^{1–5}

Essa mudança, que já era comum em alguns países de alta renda após a Segunda Guerra Mundial, foi acelerada na década de 1980 com a desregulamentação do investimento estrangeiro e a globalização da indústria corporativa de alimentos, em paralelo ao aumento mundial da obesidade^{2–6} e de outras doenças crônicas relacionadas à dieta, como diabetes tipo 2⁷, câncer colorretal⁸ e doença inflamatória intestinal⁹.

Como resultado dessas novas tecnologias, foi introduzido um novo sistema de classificação de alimentos que considerava a extensão e a finalidade do processamento industrial a que os alimentos são submetidos antes do consumo¹. Esse sistema, posteriormente atualizado e denominado Nova^{4, 5, 10}, identifica quatro grupos de alimentos, sendo o quarto (e mais processado) denominado alimentos ultraprocessados (AUPs). Os AUPs são formulações comerciais de marca, produzidas a partir de ingredientes baratos com pouco ou nenhum alimento integral, projetadas para competir com os outros três grupos Nova e suas preparações como pratos e refeições, além de maximizar os lucros corporativos. Entre seus diversos usos, incluindo a orientação de diretrizes alimentares¹¹, o sistema Nova permite quantificar a exposição ao padrão alimentar

ultraprocessado em níveis tanto individual quanto populacional, calculando a proporção dos AUPs na dieta (em percentual), considerando-se ora o aporte energético, ora o peso dos alimentos¹².

Nas publicações mencionadas^{1–5}, foram propostas três hipóteses relacionadas ao padrão alimentar ultraprocessado. A primeira hipótese postula que esse padrão alimentar tem substituído, e continua a substituir, padrões historicamente consolidados baseados nos três primeiros grupos Nova e em suas preparações como pratos e refeições. A segunda hipótese sugere que tal padrão compromete diversos aspectos da qualidade da dieta relacionados a doenças crônicas, incluindo, mas não se limitando, a perfis de nutrientes. A terceira hipótese sustenta que a exposição ao padrão alimentar ultraprocessado eleva o risco de múltiplas doenças crônicas relacionadas à dieta por meio de diferentes mecanismos.

A tese decorrente dessas hipóteses é que a substituição de padrões alimentares historicamente consolidados por padrões baseados em AUPs constitui um dos principais fatores que impulsionam o aumento global da carga de múltiplas doenças crônicas relacionadas à dieta.

O primeiro de três artigos desta Série da Lancet sobre alimentos ultraprocessados e saúde humana combina revisões narrativas e sistemáticas com análises originais e meta-análises com o objetivo de avaliar criticamente as evidências que sustentam essas hipóteses. A partir desse fundamento, o segundo artigo da Série apresenta estratégias de políticas públicas voltadas à redução da participação dos AUPs nas dietas e à promoção de sistemas alimentares mais saudáveis¹³. O terceiro artigo desta Série examina os determinantes comerciais das dietas ultraprocessadas e propõe medidas para mobilizar uma resposta global de saúde pública¹⁴. Em conjunto, a Série defende que a crescente presença dos AUPs na alimentação humana constitui um desafio emergente e relevante para a saúde pública global, demandando políticas públicas coordenadas e ações coletivas urgentes para mitigar seus impactos.

Mensagens chave

- Alimentos ultraprocessados (AUPs) são formulações industriais produzidas a partir de ingredientes baratos e aditivos, contendo pouco ou nenhum alimento integral. São concebidos para consumo imediato, para serem convenientes e altamente palatáveis, competindo com pratos e refeições tradicionais preparados a partir de alimentos in natura e minimamente processados.
- Nas últimas décadas, os AUPs têm progressivamente substituído padrões alimentares historicamente consolidados, baseados em alimentos integrais e na preparação culinária. Essa mudança está associada à redução da qualidade da dieta e ao aumento do risco de múltiplas doenças crônicas.
- O sistema de classificação de alimentos Nova oferece um referencial validado para investigar os efeitos do processamento industrial sobre a saúde, organizando os alimentos em quatro grupos segundo a extensão e a finalidade do processamento.
- Um conjunto crescente de evidências, proveniente de levantamentos nacionais de consumo de alimentos, amplas coortes prospectivas, ensaios clínicos randomizados e estudos mecanísticos, demonstram que o elevado consumo de AUPs está associado ao aumento do risco de obesidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer, depressão e mortalidade por todas as causas.
- A totalidade das evidências sustenta a tese de que a substituição de dietas baseadas em alimentos in natura e minimamente processados por AUPs é um dos principais fatores que impulsionam a epidemia global de doenças crônicas relacionadas à alimentação.
- Enquanto a pesquisa sobre AUPs e saúde deve prosseguir, políticas e ações de saúde pública são urgentemente necessárias para promover e proteger dietas baseadas em alimentos in natura e minimamente processados, além de limitar a expansão do consumo de AUPs em todo o mundo.

Sistema de classificação alimentar Nova e níveis de distribuição do consumo de alimentos ultraprocessados

O sistema Nova define o processamento industrial de alimentos como os métodos físicos, biológicos e químicos aplicados pela indústria aos alimentos após a colheita e antes de sua preparação culinária e consumo (seja em casa ou em outro local). Esses métodos englobam tanto aqueles utilizados para obter e modificar substâncias alimentares e combiná-las em produtos finais quanto o uso de aditivos.

Com base na extensão e na finalidade do processamento industrial, a Nova classifica todos os alimentos e produtos alimentares — incluindo os ingredientes individuais de preparações culinárias — em quatro grupos: (1) alimentos in natura ou minimamente processados; (2) ingredientes culinários processados; (3) alimentos processados; e (4) alimentos ultraprocessados (AUPs). Apresentamos a definição e as características de cada grupo da Nova e explicamos a fundamentação das três hipóteses examinadas neste artigo da Série (painel 1).

A análise de pesquisas nacionais de consumo alimentar em 36 países, todas utilizando a classificação Nova, mostra que a participação média dos AUPs na dieta (em percentual da ingestão energética total) varia de 9% (no Irã) a 60% (nos EUA)^{15–30}. A análise também evidencia que essa participação se correlaciona com a riqueza nacional ($r = 0,45$; IC 95% 0,20–0,70), sendo também influenciada por fatores culturais e por outros aspectos dos sistemas alimentares. Por exemplo, a participação dos AUPs na dieta permanece abaixo de 25% em países de alta renda do sul da Europa (Itália, Chipre, Grécia e Portugal) e da Ásia (Taiwan e Coreia do Sul), mas ultrapassa 40% (na Austrália e no Canadá) ou 50% (no Reino Unido e nos EUA) em outras nações de alta renda (apêndice, p. 1).

Dentro dos países, a participação dos AUPs na dieta tende a ser elevada em grupos de alto nível socioeconômico, onde o consumo geral de AUPs é baixo, e em grupos de baixo nível socioeconômico, onde o consumo geral de AUPs é alto (apêndice, p. 2)^{15–18, 24–26, 31–35}. Esse padrão reflete a distribuição socioeconômica da obesidade³⁷, indicando que as desigualdades no consumo de AUPs acompanham a trajetória da epidemia de

obesidade: as exposições mais precoces e mais elevadas são observadas entre os grupos de maior renda, seguidas pelos grupos de menor renda à medida que o mercado amadurece e os AUPs se tornam mais baratos e acessíveis. A disseminação dos AUPs afeta, inicialmente, as populações de maior renda e urbanas, tornando-se posteriormente predominante entre as populações de menor renda e rurais — um padrão de difusão característico de epidemias comerciais.

O padrão alimentar ultraprocessado: tendências globais ao longo do tempo

A primeira hipótese foi avaliada por meio de uma revisão narrativa de estudos que aplicaram a classificação Nova a três ou mais pesquisas nacionais representativas sobre compras ou consumo de alimentos, realizadas ao longo de décadas no mesmo país. Estudos relevantes foram identificados com base no conhecimento e na ampla experiência dos autores na área. Além disso, realizamos análises originais dos dados de vendas de alimentos da Euromonitor International, abrangendo 93 países³⁸.

A contribuição energética dos alimentos ultraprocessados (AUPs) para o total das compras alimentares domiciliares quase triplicou na Espanha³⁹ ao longo de três décadas (11,0% para 31,7%), mais que dobrou no Canadá⁴⁰ em oito décadas (24,4% para 54,9%) e aumentou de 10% para 23% no México⁴¹ e no Brasil⁴² ao longo de quatro décadas (figura 1). Na Argentina, essa contribuição passou de 19% para 29% em três décadas.⁴³ Na China (3,5% para 10,4%)³⁰ e na Coreia do Sul (12,9% para 32,6%)⁴⁴, a baixa participação dos AUPs na dieta triplicou ao longo de três décadas. Nos Estados Unidos^{20, 45} e no Reino Unido²⁵, onde a ingestão já superava 50%, houve apenas um leve aumento ao longo de duas décadas, indicando que os padrões alimentares nesses países já estão bem estabelecidos. Todos os estudos relataram tendências crescentes estatisticamente significativas, exceto o estudo do Reino Unido.

Entre 2007 e 2022, as vendas anuais per capita de alimentos ultraprocessados (AUPs) aumentaram 60% em Uganda (de 20,3 kg para 32,2 kg), o único país de baixa renda avaliado pela Euromonitor; aumentaram 40% nos países de renda média-baixa (n=22; de 45,3 kg para 63,3 kg); e quase 20% nos países de renda média-alta (n=26; de 104,0 kg para

121,6 kg; figura 2). Todos os dez subgrupos de AUPs, que incluem bebidas carbonatadas açucaradas, bebidas não carbonatadas açucaradas, produtos de panificação, lanches doces, refeições prontas, lanches salgados, produtos lácteos, molhos e molhos de salada, produtos cárneos reconstituídos e outros alimentos sólidos, registraram aumento. No geral, as vendas de AUPs em países de alta renda (n=44) estável em aproximadamente 200 kg por pessoa, já que a queda nas vendas de refrigerantes adoçados compensou os aumentos em outros subgrupos.

No mesmo período de 2007 a 2022, as vendas anuais per capita totais e dos dez subgrupos de alimentos ultraprocessados (AUPs) aumentaram no sul da Ásia, sudeste da Ásia e África subsaariana (partindo de menos de 100 kg), assim como na Europa Central, Europa Oriental, América Latina e Caribe, Ásia Central, Ásia Oriental, Norte da África e Oriente Médio (partindo de 100 a 150 kg). As vendas de AUPs diminuíram na América do Norte, Australásia e Europa Ocidental, onde já ultrapassavam 200 kg em 2007, devido à queda nas vendas de bebidas carbonatadas açucaradas e à estabilidade ou a aumentos modestos nos demais subgrupos. Na América Latina e no Caribe, as vendas totais de AUPs diminuíram após 2016 em função da redução nas vendas de bebidas açucaradas e da manutenção de tendências estáveis nos outros subgrupos (figura 3).

Painel 1. Sistema de classificação alimentar Nova com base na extensão e na finalidade do processamento industrial de alimentos

Alimentos in natura e minimamente processados (grupo 1 da Nova)

Este grupo inclui alimentos em seu estado natural ou modificados por processos industriais que preservam, em grande parte, sua estrutura natural (matriz), como a remoção de partes não comestíveis ou indesejadas, corte, secagem, trituração, moagem, fracionamento, torrefação, cozimento, pasteurização, refrigeração, congelamento, acondicionamento em recipientes, embalagem a vácuo e fermentação não alcoólica. Esses processos não adicionam sal, açúcar, óleos, gorduras ou outras substâncias alimentares ao alimento original.

Ingredientes culinários processados (grupo 2 da Nova)

Este grupo inclui substâncias extraídas e purificadas a partir de alimentos do grupo 1 ou da natureza (como sal, açúcar, óleos, manteiga e amido). Seu principal propósito é ser utilizado em preparações culinárias para temperar e cozinhar alimentos ou para compor pratos e refeições.

Alimentos processados (grupo 3 da Nova)

Alimentos processados são produtos relativamente simples, obtidos pela adição de açúcar, óleo, sal ou outras substâncias do grupo 2 a alimentos do grupo 1. Exemplos incluem vegetais enlatados com sal adicionado, queijos, pães feitos com farinha, água e sal, e carnes preservadas. Esses produtos são, geralmente, reconhecíveis como versões modificadas de alimentos integrais.

Alimentos ultraprocessados (grupo 4 da Nova)

Os AUP são formulações comerciais de marca, elaboradas com ingredientes baratos extraídos ou derivados de alimentos in natura e depois combinados com aditivos. A maioria contém pouco ou nenhum alimento integral e é projetada para competir com os outros três grupos da classificação Nova (e, portanto, com pratos e refeições recém-preparados) e maximizar os lucros da indústria.

Os AUP são criados por meio de processos sequenciais, começando pelo fracionamento de cultivos de alto rendimento (por exemplo, soja, milho, trigo, cana-de-açúcar e frutos de palma) em amidos, fibras, açúcares, óleos e gorduras, e proteínas. Esses componentes são posteriormente modificados quimicamente (por exemplo, por hidrólise, hidrogenação e interesterificação) e combinados utilizando técnicas industriais (por exemplo, extrusão, moldagem e pré-fritura). Sobras e resíduos de carnes são frequentemente usados em produtos cárneos. Aromatizantes, corantes, emulsificantes e outras classes de aditivos com funções cosméticas são utilizados para que o produto final tenha boa aparência, textura, som, aroma e sabor — e muitas vezes seja hiperpalatável. A embalagem atraente, que frequentemente inclui alegações implícitas ou explícitas de saúde e costuma ser feita de materiais sintéticos, é o processo que finaliza essa sequência.

Os ingredientes baratos e os processos que agregam valor econômico são essenciais para o principal objetivo do ultraprocessoamento de alimentos: criar substitutos para todos os outros grupos alimentares da Nova que sejam rentáveis, de marca, uniformes e comercializáveis globalmente (especialmente por corporações transnacionais). Os ingredientes e processos utilizados na fabricação dos AUP fazem com que eles sejam, tipicamente, duráveis (isto é, com prazos de validade prolongados), convenientes (prontos para consumo a qualquer hora e em qualquer lugar) e muito apetecíveis (projetados — e até mesmo anunciados — por seu potencial de criar hábito). Essas qualidades os tornam altamente atraentes para varejistas, empresas de alimentação e consumidores, e por isso os AUP costumam ser consumidos em excesso.

Açúcar, gordura ou sal (ou combinações desses elementos) são ingredientes comuns dos AUP, geralmente em concentrações maiores do que as encontradas em alimentos processados. Outros ingredientes comuns — também presentes em alimentos processados — são conservantes e outras classes de aditivos que prolongam a vida de prateleira. Mas o que distingue os AUP dos alimentos processados são substâncias alimentares de uso exclusivo (ou quase exclusivo) industrial — como isolados de proteínas vegetais, carnes mecanicamente separadas e amidos e óleos modificados — e classes de aditivos relacionados às características sensoriais, como corantes, aromatizantes, realçadores de sabor, adoçantes não açucarados e emulsificantes. A Nova identifica essas substâncias como marcadores específicos do ultraprocessoamento de alimentos, e sua presença na lista de ingredientes de um produto o caracteriza como ultraprocessoado.⁴

Os AUP incluem todos os refrigerantes; sucos e bebidas de frutas reconstituídos; cacau e outras bebidas lácteas modificadas, além de energéticos; iogurtes saborizados; confeitaria; margarinas; carnes ou peixes curados com nitritos ou nitratos adicionados; nuggets e sticks de

frango ou peixe, salsichas, hot dogs, embutidos e outros produtos cárneos reconstituídos; sopas, macarrões e sobremesas instantâneas em pó; fórmulas infantis e produtos de transição; e produtos associados à saúde ou ao emagrecimento, como shakes e pós substitutos de refeição. Os AUP também incluem outras formulações comerciais de marca quando contêm, como geralmente ocorre, substâncias alimentares destinadas ao uso industrial exclusivo ou predominante, ou aditivos com funções cosméticas, ou ambos. Exemplos incluem pães embalados produzidos em larga escala, cereais matinais, massas doces e salgadas, bolos, sorvetes, cookies e biscoitos, snacks doces ou salgados, substitutos vegetais da carne e produtos pré-preparados e prontos para aquecer, como hambúrgueres, tortas, massas e pizzas.

O grupo 4 da Nova abrange uma ampla gama de produtos que variam muito em composição, processamento e perfis nutricionais. Alguns AUP (por exemplo, iogurtes, cereais matinais e pães embalados) podem ser superiores a outros (como refrigerantes, cookies e produtos cárneos reconstituídos). No entanto, dentro de cada categoria de alimentos, as características de composição e processamento das versões ultraprocessoadas as tornam inferiores às suas contrapartes não ultraprocessoadas. Por exemplo, iogurtes ultraprocessoados — frequentemente feitos de leite em pó desnatado, amidos modificados, açúcar ou adoçantes não açucarados, emulsificantes, aromatizantes e corantes — são inferiores a iogurtes naturais com frutas frescas. Cereais matinais ultraprocessoados, feitos de açúcares, amidos extrusados e aditivos, são inferiores aos aveiaamentos cortados a aço minimamente processados. Pães integrais ultraprocessoados, feitos com farinha refinada, farelo e gérmen adicionados, e emulsificantes, são inferiores a pães processados feitos com farinha integral e sem emulsificantes. Refrigerantes são claramente menos saudáveis do que água ou sucos de frutas pasteurizados 100%; cookies são menos saudáveis do que frutas e castanhas; e produtos cárneos reconstituídos são menos saudáveis do que preparações frescas de carne. Possíveis exceções — como fórmulas infantis ultraprocessoadas em comparação com leite de vaca minimamente processado (embora não leite humano), ou hambúrgueres vegetais ultraprocessoados em comparação com hambúrgueres de carne processada (embora não com tofu ou tempeh processados) — não invalidam a regra geral de que versões ultraprocessoadas de alimentos são inferiores às suas versões não ultraprocessoadas. Essa regra fundamenta as hipóteses de que a substituição de padrões alimentares baseados nos grupos 1–3 da Nova pelo padrão ultraprocessoado está associada ao piora da qualidade da dieta e ao aumento do risco de múltiplas doenças.

Padrão de consumo de alimentos ultraprocessoados e seu efeito sobre a qualidade da alimentação

A segunda hipótese foi avaliada por meio de uma revisão narrativa de estudos observacionais baseados em pesquisas nacionais (com recordatórios alimentares de 24 horas), meta-análises e análises combinadas desses estudos, estudos observacionais de amplas coortes (com recordatórios alimentares de 24 horas ou questionários de frequência alimentar) e, no caso da ingestão energética, estudos intervencionais. Os estudos, que utilizaram a classificação Nova, foram identificados com base na experiência e expertise dos autores na área. Além disso, analisamos os dados da coorte NutriNet-Santé para avaliar a associação entre a participação de AUPs na dieta e a ingestão global de aditivos potencialmente prejudiciais e misturas de aditivos.

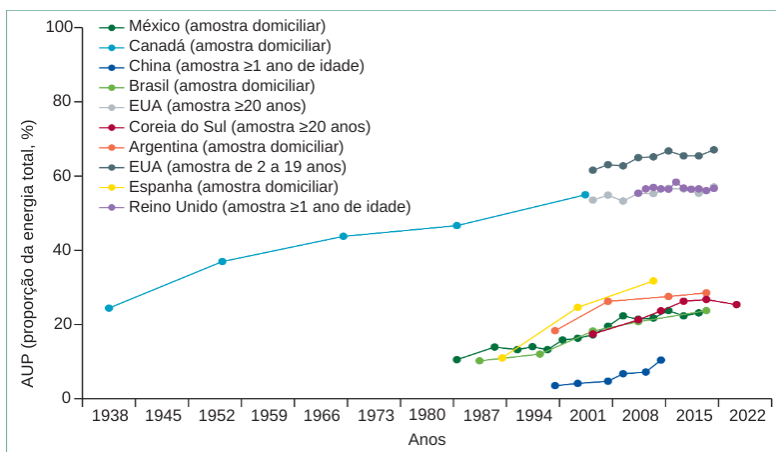


Figura 1: Tendências temporais na proporção de alimentos ultraprocessoados em nove países, estimadas a partir de repetidos inquéritos nacionais de compras ou consumo de alimentos AUP = alimentos ultraprocessoados.

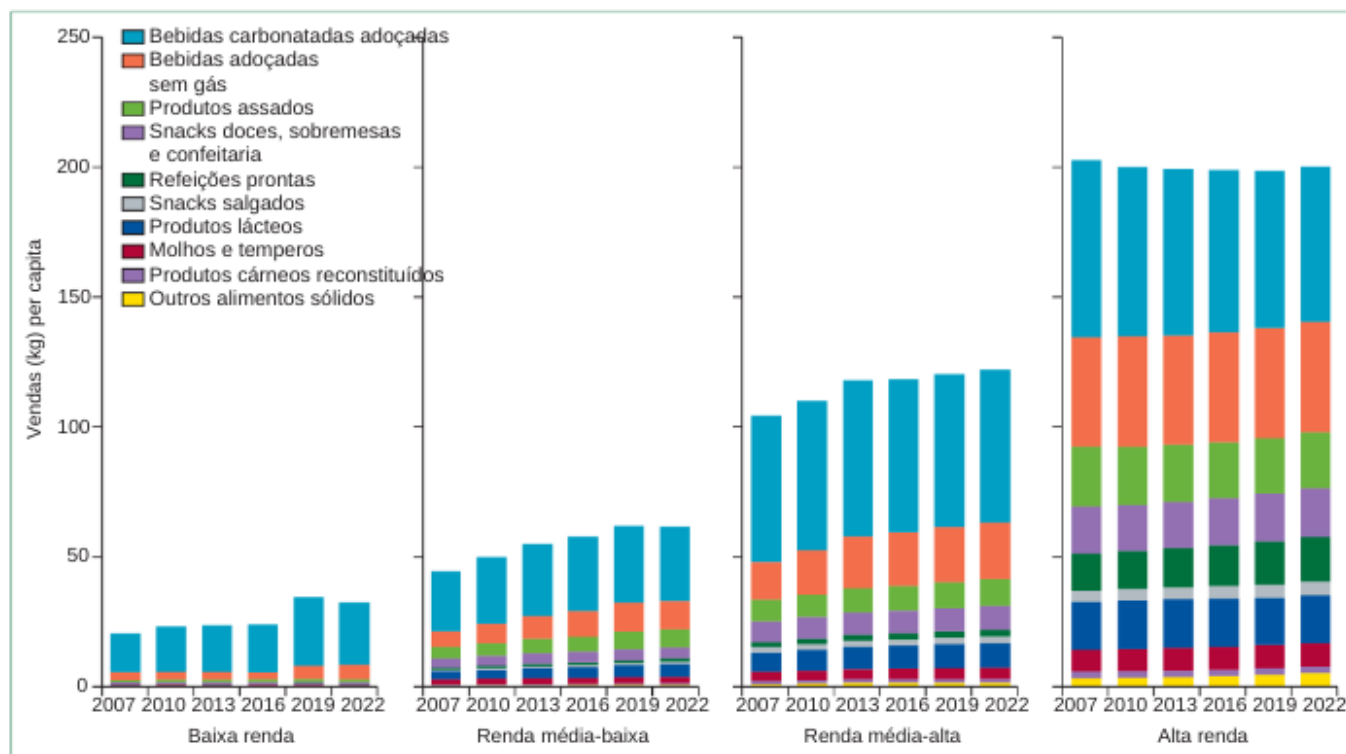


Figura 2: Tendências temporais nas vendas de alimentos AUP (em kg per capita) segundo dados da Euromonitor Internacional em 93 países agrupados por nível de renda, 2007–2022 A correspondência entre as dez categorias agregadas de AUP e as categorias originais da Euromonitor é apresentada no apêndice (p. 3). Os grupos de renda dos países baseiam-se na sua renda nacional bruta per capita em 2022 e na classificação de renda do Banco Mundial (apêndice pp. 4–5). Parte-se do pressuposto de que a densidade das bebidas é de 1 kg/L.

Múltiplos desequilíbrios nutricionais

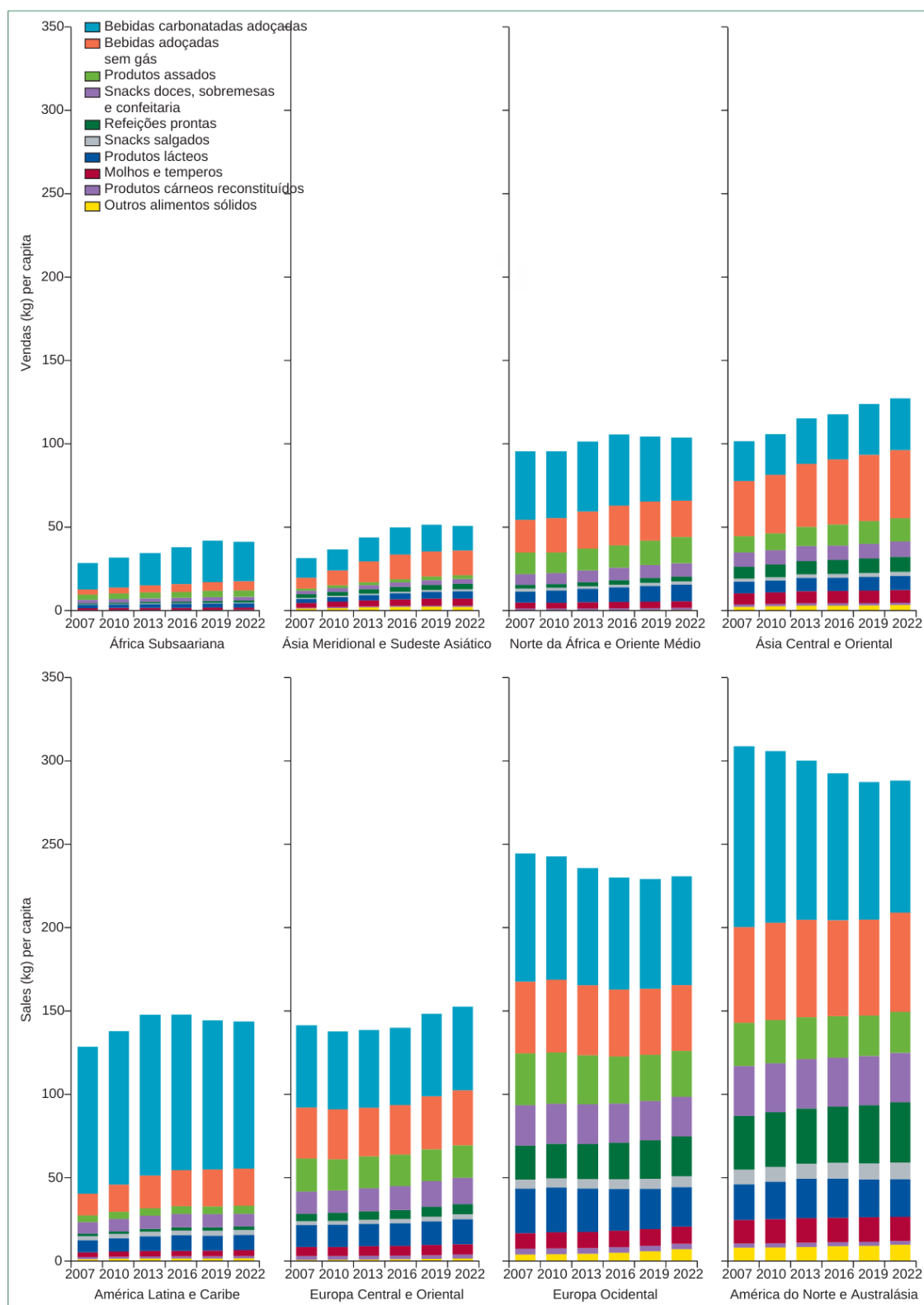
Uma meta-análise⁴⁶ de pesquisas nacionais de 13 países (Austrália, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, França, Itália, México, Portugal, Coreia do Sul, Taiwan, Reino Unido e Estados Unidos) mostrou que dietas com maior participação energética de AUPs apresentaram maiores teores de nutrientes diretamente associados ao risco de doenças crônicas (isto é, açúcares livres, gordura total e gordura saturada) e menores teores de nutrientes inversamente associados ao risco de doenças crônicas (isto é, fibra, proteína, potássio, zinco, magnésio e várias vitaminas). Uma análise adicional de oito desses 13 países demonstrou que reduzir a ingestão de AUPs para o quintil mais baixo diminuiria substancialmente a prevalência de dietas com ingestão insuficiente de fibra ou com densidade energética, açúcares livres ou gordura saturada excessivos, e reduziria o percentual de dietas inadequadas em todos os quatro parâmetros de 69,4% (no Canadá) a 92,1% (nos Estados Unidos)⁴⁷.

Pesquisas nacionais com crianças e adolescentes na Argentina, Austrália, Brasil, Chile, Colômbia, México, Reino Unido e Estados Unidos mostraram que a participação energética de AUPs se correlacionou positivamente com a densidade energética e os açúcares livres, e inversamente com a fibra⁴⁸. Associações positivas entre a participação de AUPs e perfis nutricionais relacionados a doenças crônicas também foram observadas em análises transversais de grandes coortes na Europa^{49–52}, nos Estados Unidos⁵³ e no Brasil⁵⁴.

Aumento da ingestão energética

A meta-análise envolvendo 13 países previu um aumento de 34,7 kcal (IC 95%: 14,7–54,7) na ingestão energética diária total para cada acréscimo de 10% na participação de AUPs⁴⁶. Esse aumento está em concordância com as associações lineares demonstradas pela mesma meta-análise entre a participação de AUPs e os perfis nutricionais da dieta que favorecem a ingestão energética excessiva (isto é, altos teores de açúcares livres, gordura total e gordura saturada, e baixos teores de fibra e proteína).

Um estudo realizado na Drexel University (Filadélfia, PA, EUA) avaliou 14 adultos em uma intervenção comportamental piloto de 8 semanas, projetada para reduzir a ingestão de AUPs. Foram utilizados três recordatórios alimentares de 24 horas antes e após a intervenção e observaram-se reduções estatisticamente significativas na ingestão energética diária (de 2.561 kcal para 1.949 kcal), no número de AUPs consumidos (de 11,5 para 6,2 por dia) e na energia proveniente de AUPs (de 1.944 kcal/dia para 993 kcal/dia)⁵⁵.



Um ensaio clínico randomizado (ECR) cruzado de 2 semanas, conduzido pelo National Institutes of Health (NIH, EUA), comparou 20 adultos hospitalizados com peso estável (IMC $27 \pm 1,5$ kg/m²) consumindo ou uma dieta ultraprocessada (~80% da energia proveniente de AUPs) ou uma dieta sem AUPs. As dietas foram pareadas quanto às calorias apresentadas, densidade energética, macronutrientes, açúcar, sódio e fibra; mas diferiam

quanto aos açúcares e fibras adicionados versus intrínsecos e quanto à densidade energética de

bebidas em comparação com alimentos sólidos. Os participantes consumiram aproximadamente 500 kcal a mais com a dieta ultraprocessada e comeram mais rapidamente (com maior taxa de ingestão energética), apesar dos perfis nutricionais equivalentes⁵⁶. Análises a posteriori associaram essas diferenças à maior densidade energética dos alimentos sólidos e ao maior teor de alimentos hiperpalatáveis na dieta ultraprocessada⁵⁷.

Um ensaio clínico randomizado (ECR) cruzado de uma semana conduzido no Hospital da Universidade

de Tóquio (Tóquio, Japão) com nove adultos com sobrepeso ou obesidade comparou dietas ad libitum compostas por AUPs (correspondendo a 99,4% da ingestão energética total) com dietas ad libitum sem AUPs (0%) pareadas quanto às calorias apresentadas e aos macronutrientes. Durante a semana com AUPs, os participantes consumiram, em média, 813 kcal/dia a mais e realizaram menos mastigações por caloria em comparação com a semana sem AUPs⁵⁹⁻⁶².

Outro mecanismo plausível para o aumento da ingestão energética associado às dietas ultraprocessadas é a rápida oferta de substâncias recompensadoras e hiperpalatáveis (como carboidratos refinados e gorduras)⁶³, além de aditivos que intensificam o sabor, o aroma, a textura, o som e a sensação na boca.⁶⁴ Muitos alimentos ultraprocessados de consumo comum apresentam potencial de dependência quando avaliados segundo critérios aplicados a produtos de tabaco, incluindo uso compulsivo e reforço comportamental⁶⁴. As estratégias de marketing dos AUPs frequentemente incluem estímulos explícitos ao consumo excessivo com frases como “Duvido que você consiga comer só um” e “Depois que abre, não dá mais para parar”, além de nomes de cereais como Krave⁶⁵.

Redução da ingestão de fitoquímicos com propriedades protetoras à saúde

A meta-análise mencionada, envolvendo 13 países, previu que, quando os AUPs representavam 15% da ingestão energética total, a participação de frutas, legumes e verduras na dieta (ou seja, fontes de fitoquímicos com propriedades protetoras à saúde) era de 12,4%. Quando os AUPs representavam 75% da ingestão energética total, essa participação caiu para 4%⁴⁶. Análises transversais de estudos de coortes encontraram relação inversa semelhante entre a proporção de AUPs e esses alimentos protetores⁵⁰⁻⁵². Além disso, estudos nacionais representativos dos EUA observaram associações lineares inversas entre os quintis de consumo de AUPs e a ingestão de flavonoides⁶⁶ e as concentrações urinárias de fitoestrógenos⁶⁷.

Aumento da ingestão de xenobióticos (substâncias estranhas ao sistema biológico)

Compostos tóxicos (como furanos, aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, acroleína, produtos avançados de glicação, acrilamida e ácidos graxos trans), embora não exclusivos dos AUPs, são frequentemente gerados durante sua fabricação⁶⁸. A ingestão de AUPs foi associada a concentrações circulantes elevadas de biomarcadores de acrilamida nos Estados Unidos⁶⁹ e de ácidos graxos trans industriais na Europa⁷⁰.

Produtos químicos nocivos, como ftalatos, bisfenóis e substâncias perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFAS; conhecidas como desreguladores endócrinos)⁷¹, podem migrar de embalagens comumente usadas para AUPs de longa vida útil ou de AUPs consumidos diretamente da embalagem⁶⁸. Estudos nacionais representativos dos Estados Unidos identificaram concentrações urinárias mais elevadas de PFAS em indivíduos com maior consumo de AUPs^{72,73}. Durante a gestação, a ingestão elevada de AUPs foi associada a maiores concentrações maternas de ftalatos⁷⁴ e de PFAS no cordão umbilical⁷⁵.

Dietas com maior participação de AUPs tendem a conter mais classes ou combinações de aditivos prejudiciais à saúde, como emulsificantes⁷⁶⁻⁷⁸, realçadores de sabor^{79,80}, adoçantes não açucarados⁸¹⁻⁸⁶, corantes⁸⁷⁻⁸⁹, e suas combinações⁹⁰. Na coorte NutriNet-Santé (n=110.925), os participantes do quintil mais alto de consumo de AUPs apresentaram ingestões médias diárias mais elevadas de emulsificantes (aumento de duas vezes), realçadores de sabor (três vezes), adoçantes não açucarados (cinco vezes), corantes (15 vezes), combinações de emulsificantes e corantes (duas vezes) e combinações de emulsificantes, corantes e adoçantes não açucarados (cinco vezes), em comparação com os participantes do quintil mais baixo de consumo de AUPs (apêndice, p. 6).

Compostos tóxicos (como furanos, aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, acroleína, produtos avançados de glicação, acrilamida e ácidos graxos trans), embora não exclusivos dos AUPs, são frequentemente gerados durante sua fabricação⁶⁸. A ingestão de AUPs foi associada a concentrações circulantes elevadas de biomarcadores de acrilamida nos Estados Unidos⁶⁹ e de ácidos graxos trans industriais na Europa⁷⁰.

Produtos químicos nocivos, como ftalatos, bisfenóis e substâncias perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFAS; conhecidas como desreguladores endócrinos)⁷¹, podem migrar de embalagens comumente usadas para AUPs de longa vida útil ou de AUPs consumidos diretamente da embalagem⁶⁸. Estudos nacionais representativos dos Estados Unidos identificaram concentrações urinárias mais elevadas de PFAS em indivíduos com maior consumo de AUPs^{72,73}. Durante a gestação, a ingestão elevada de AUPs foi associada a maiores concentrações maternas de ftalatos⁷⁴ e de PFAS no cordão umbilical⁷⁵.

Dietas com maior participação de AUPs tendem a conter mais classes ou combinações de aditivos prejudiciais à saúde, como emulsificantes⁷⁶⁻⁷⁸, realçadores de sabor^{79,80}, adoçantes não açucarados⁸¹⁻⁸⁶, corantes⁸⁷⁻⁸⁹, e suas combinações⁹⁰. Na coorte NutriNet-Santé (n=110.925), os participantes do quintil mais alto de consumo de AUPs apresentaram ingestões médias diárias mais elevadas de emulsificantes (aumento de duas vezes), realçadores de sabor (três vezes), adoçantes não açucarados (cinco vezes), corantes (15 vezes), combinações de emulsificantes e corantes (duas vezes) e combinações de emulsificantes, corantes e adoçantes não açucarados (cinco vezes), em comparação com os participantes do quintil mais baixo de consumo de AUPs (apêndice, p. 6).

Padrão de consumo de alimentos ultraprocessados: impacto no risco de doenças crônicas

A hipótese 3 foi investigada por diversos estudos prospectivos observacionais e por alguns estudos intervencionais e mecanísticos, todos utilizando a classificação Nova. Nesta seção, apresentamos os resultados de nossa revisão sistemática com meta-análises dos estudos observacionais, juntamente com uma revisão narrativa dos estudos intervencionais e mecanísticos.

Estudos observacionais prospectivos

Considerando o número limitado de estudos em crianças e adolescentes, os quais indicaram associações prospectivas com marcadores de risco cardiometabólico de curto e longo prazo, incluindo aumentos no peso corporal, na massa de gordura, na circunferência da cintura e em alterações lipídicas sanguíneas⁹¹⁻⁹⁴, nossa revisão sistemática concentrou-se exclusivamente em adultos. Os métodos empregados na revisão e nas meta-análises estão detalhados no painel 2. Nossa revisão identificou 12.831 registros; 359 foram totalmente avaliados e 104 atenderam aos critérios de inclusão (apêndice, p. 7).

Uma descrição completa dos 104 estudos selecionados^{42, 49, 50-54, 100-197} encontra-se no apêndice (pp. 8-13). Todos os estudos foram publicados entre 2016 e 2024, incluindo participantes da Europa (n = 55), América do Norte (n = 23), América Latina (n = 12), Ásia (n = 11) e Oceania (n = 1), além de dois estudos realizados em múltiplas regiões. Três quartos desses estudos incluíram mais de 10.000 participantes, e um terço incluiu mais de 100.000. O tempo mediano e médio de acompanhamento variou de 1 a 46 anos, sendo majoritariamente de 5 a 14 anos. A ingestão alimentar foi avaliada por questionários de frequência alimentar (n = 63), recordatórios de 24 horas (n = 29) ou registros alimentares (n = 1), e questionários de histórico dietético (n = 11).

A exposição ao padrão de consumo de alimentos ultraprocessados foi medida como participação na dieta em termos de energia (n = 22) ou peso (n = 36), com valores médios variando de 9,2% a 48,6% (energia) e de 4,9% a 41,0% (peso).

Painel 2 - Métodos empregados na revisão sistemática e nas meta-análises de estudos prospectivos sobre a relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e os desfechos de doenças crônicas em adultos

Estratégia de busca

Esta revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (CRD42022351111) e conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA⁹⁵ e MOOSE⁹⁶. As seguintes bases de dados foram consultadas desde a sua criação até 4 de julho de 2024: PubMed (MEDLINE), SciELO, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde — LILACS), Web of Science, Scopus e Embase. Estudos adicionais foram identificados por meio do Google Scholar, da literatura cinzenta e das listas de referências dos artigos incluídos.

Para aumentar a sensibilidade da busca, utilizamos exclusivamente termos relacionados à exposição (ou seja, “ultra-processado”, “ultraprocessado”, “alimento ultraprocessado”, “alimento ultra-processado” e “alimento ultra processado”) com o objetivo de identificar todos os estudos sobre alimentos ultraprocessados e seus desfechos de saúde. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados, considerando termos incluídos em títulos, resumos ou descritores.

Crítérios de inclusão

Incluímos estudos prospectivos em adultos que relataram o consumo de alimentos ultraprocessados (AUPs) classificados pelo sistema Nova⁴. Foram excluídos estudos que abordaram resultados não relacionados a doenças crônicas, estudos realizados durante a gestação ou estudos restritos a subgrupos específicos de AUPs, assim como estudos com animais, estudos in vitro, revisões e revisões sistemáticas. Foram incluídos estudos sobre mortalidade por todas as causas, uma vez que 75% das mortes globais decorrem de doenças crônicas⁹⁷.

Seleção dos estudos

Dois revisores treinados selecionaram, de forma independente, os títulos, resumos e textos completos, sob supervisão de MLCL. Divergências foram resolvidas por MLCL.

Avaliação da qualidade dos estudos

MLCL, RBL, LFMR e GCA avaliaram a qualidade dos estudos utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa.⁹⁸ Cada estudo foi avaliado de forma independente por dois pesquisadores. Divergências foram resolvidas por consenso entre todos os avaliadores.

Análises estatísticas

Realizamos meta-análises de efeitos aleatórios para estimar o risco relativo associado aos maiores consumos de AUPs em comparação com os menores, considerando todos os desfechos de saúde avaliados em quatro ou mais estudos. Alguns desfechos foram agrupados: sobrepeso e obesidade; incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares; incidência e mortalidade por doença arterial coronariana; e incidência e mortalidade por doenças cerebrovasculares.

Estudos que reportaram razão de chances foram convertidos em razão de risco antes de serem incluídos nas meta-análises⁹⁹. Quando dois estudos utilizaram a mesma coorte e desfecho (como a coorte do UK Biobank)^{100,101}, selecionamos o estudo mais recente¹⁰¹. Para um estudo que relatou razões de risco relativas por sexo, combinamos os resultados por meio de um modelo de efeitos fixos⁵³. Contatamos os autores de quatro estudos¹⁰²⁻¹⁰⁵ que reportaram apenas associações contínuas (como razões de risco para cada aumento de 10% em AUPs) para obter a razão de risco entre os maiores e menores consumos de AUPs. A heterogeneidade foi quantificada pelo I².¹⁰⁶ Análises de sensibilidade foram realizadas excluindo-se estudos com pontuação na Newcastle-Ottawa inferior a 7 e estudos com menos de 10.000 participantes. Para os desfechos com três estudos, apresentamos uma revisão narrativa. Para os desfechos com um ou dois estudos, os resultados foram apresentados no apêndice (pp. 17-28).

Outros estudos utilizaram ingestão absoluta (isto é, em gramas ou porções por dia) e ajustaram pela ingestão alimentar total. Todos os estudos controlaram por variáveis sociodemográficas; a maioria ajustou para tabagismo e atividade física (n=96), IMC (n=79), consumo de álcool (n=57) e potenciais mediadores dietéticos, incluindo nutrientes-chave (por exemplo, sódio, gordura saturada e açúcar adicionado) e grupos alimentares (por exemplo, frutas, verduras e legumes), ou escores de qualidade da dieta que combinam esses nutrientes e grupos alimentares (n=54). Apenas um estudo declarou financiamento da indústria.

Ao todo, 85 estudos foram classificados como de boa qualidade (isto é, ≥ 7 de 9 pontos na Escala Newcastle–Ottawa), 18 como qualidade regular (5–6 pontos) e um como baixa qualidade (<5 pontos; apêndice pp. 14–16).

Dos 104 estudos, 92 relataram associações entre maior exposição ao padrão alimentar ultraprocessado e risco aumentado de um ou mais desfechos de doenças crônicas, incluindo mortalidade por todas as causas; morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares; e doenças gastrointestinais, respiratórias, renais, hepáticas, da vesícula biliar, articulares, metabólicas e mentais. Desses 92 estudos, 78 relataram associações lineares com significância estatística (apêndice pp. 17–24).

As meta-análises dos desfechos com quatro ou mais estudos (n=72; figura 4, apêndice pp. 25–26) incluíram 58 estudos classificados como de boa qualidade. O número de estudos por desfecho variou de quatro a 20, e o número de participantes variou de 28 814 a 960 638. Em modelos com ajuste máximo, alta exposição ao padrão alimentar ultraprocessado esteve associada a maior risco de 12 desfechos: sobrepeso ou obesidade, obesidade abdominal, diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular ou mortalidade, doença arterial coronariana ou mortalidade, doença cerebrovascular ou mortalidade, doença renal crônica, doença de Crohn, depressão e mortalidade por todas as causas. Os tamanhos de efeito variaram de 1,14 (IC 95% 1,06–1,23) para doença cerebrovascular ou mortalidade, até 1,90 (1,40–2,59) para doença de Crohn. Não foram encontradas associações para mortalidade por todos os tipos de câncer, colite ulcerativa e câncer colorretal.

Os resultados permaneceram inalterados em uma análise de sensibilidade que excluiu estudos de baixa qualidade, exceto no caso da doença de Crohn, em que a associação deixou de ser estatisticamente significativa (para dois estudos de alta qualidade; apêndice p. 27). Não houve alterações após a exclusão dos estudos com menos de 10 000 participantes, que eram mais propensos a viés de publicação¹⁹⁸ (apêndice p. 28).

Para os desfechos com três estudos, o padrão alimentar ultraprocessado esteve associado ao aumento da incidência geral de câncer em todos os três estudos e ao câncer de mama pós-menopausa em um deles. Nenhuma associação foi relatada nos três estudos sobre câncer de pulmão, próstata ou câncer de mama pré-menopausa. Os achados referentes aos desfechos com um ou dois estudos estão apresentados no apêndice (pp. 17–24).

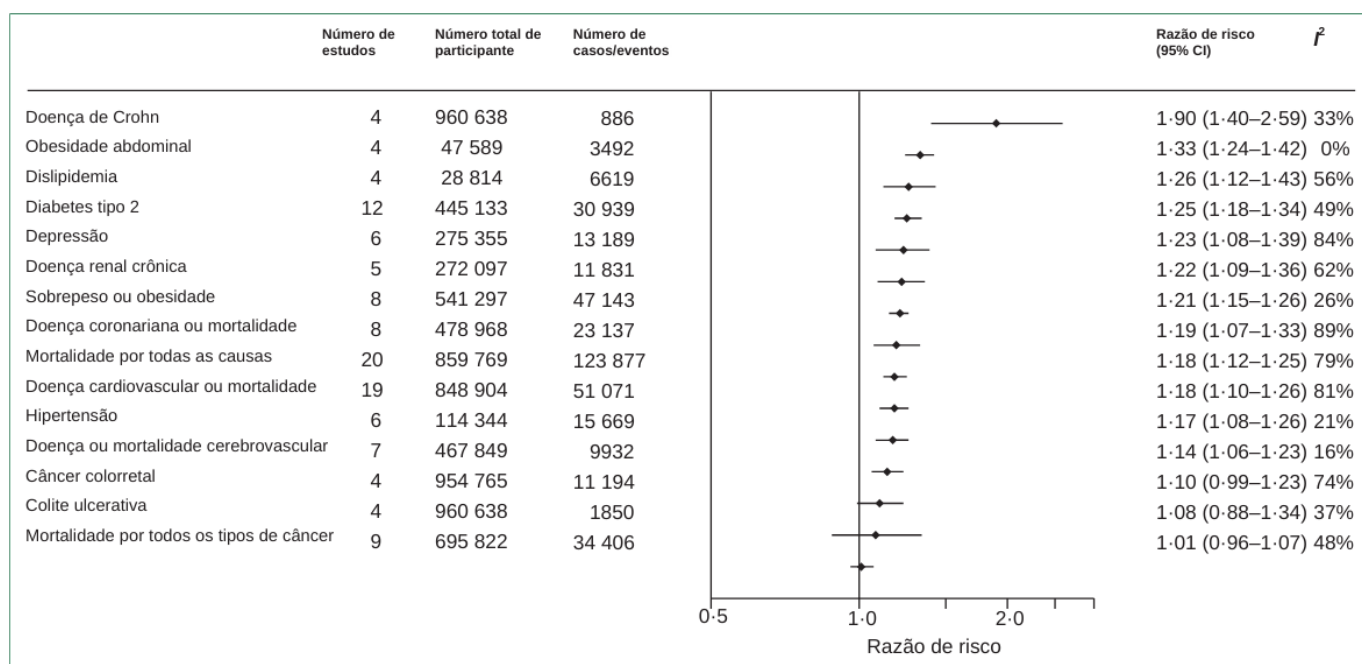


Figura 4: Resultados da meta-análise de estudos prospectivos que avaliam as associações entre maior e menor exposição ao padrão alimentar ultraprocessado e o risco de desfechos de doenças crônicas

As barras de erro representam intervalos de confiança de 95%.

Estudos de intervenção

Ensaios clínicos randomizados (ECR) de longo prazo sobre padrões alimentares e doenças crônicas geralmente não são viáveis por razões éticas, financeiras ou metodológicas.¹⁹⁹ No entanto, os dois ECRs do tipo cruzado com dietas ad libitum de AUPs e sem AUPs coincidem quanto às calorias e macronutrientes apresentados, e o estudo piloto de intervenção comportamental mencionado anteriormente encontrou efeitos significativos do padrão alimentar ultraprocessado nas alterações de peso.

No ensaio de 2 semanas conduzido pelo NIH dos EUA, com 20 participantes, a dieta com AUPs levou a um ganho de 0,9 kg no peso corporal e 0,4 kg na massa de gordura, enquanto a dieta sem AUPs levou a uma redução de 0,9 kg no peso corporal e de 0,3 kg na massa de gordura⁵⁶.

No ensaio de 2 semanas conduzido pelo NIH dos EUA, com 20 participantes, a dieta com AUPs levou a um ganho de 0,9 kg no peso corporal e 0,4 kg na massa de gordura, enquanto a dieta sem AUPs levou a uma redução de 0,9 kg no peso corporal e de 0,3 kg na massa de gordura⁵⁶.

No ensaio de 1 semana realizado em Tóquio, com nove participantes, a dieta com AUPs levou a um ganho de 2,2 kg no peso corporal e 0,7 kg na massa de gordura, enquanto a dieta sem AUPs levou a um ganho de 1,1 kg no peso corporal e a uma redução de 0,4 kg na massa de gordura⁵⁸.

No estudo piloto da Drexel, com 14 participantes, a intervenção comportamental de 8 semanas desenvolvida para reduzir o consumo de AUPs levou a uma redução de 3,5 kg no peso corporal⁵⁵.

Estudos mecanísticos

Alguns estudos prospectivos realizaram análises de mediação para identificar os mecanismos, em nível dietético, que ligam um maior consumo de AUPs aos desfechos de doenças crônicas. O estudo Moli-sani constatou que 20–33% das associações com mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular foram mediadas pela ingestão de açúcar, enquanto a ingestão de gorduras saturadas e de sódio teve efeitos mínimos⁵². Um estudo norte-americano envolvendo três coortes identificou que 12% das associações com diabetes tipo 2 foram mediadas por fatores dietéticos (como ingestão de fibras, amido refinado, açúcar adicionado, sódio, minerais e óleos parcialmente hidrogenados)¹³⁵.

Uma revisão sistemática²⁰⁰ que incluiu 37 estudos prospectivos relatou que 64 das 66 associações entre a ingestão de AUPs e os desfechos de doenças crônicas permaneceram estatisticamente significativas após o ajuste para parâmetros de qualidade da dieta, como ingestão de sódio, açúcar e gordura saturada; ingestão de frutas e vegetais;

e escores compostos de qualidade da dieta que combinam nutrientes e grupos de alimentos. Esse achado está em concordância com os ensaios do NIH (Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos) e de Tóquio^{56, 58}.

Ao todo, as evidências mostram que os danos decorrentes do consumo de AUPs não se devem exclusivamente à deterioração do perfil nutricional da dieta. Conforme discutido na hipótese 2, outros fatores plausíveis incluem hiperpalatabilidade, alta densidade energética de alimentos sólidos, estruturas alimentares alteradas, textura macia, baixo teor de fitoquímicos protetores da saúde, contaminantes tóxicos gerados durante o processamento ou liberados por materiais de embalagem, e classes e misturas potencialmente nocivas de aditivos^{57–62, 66–89}.

Com relação aos mecanismos fisiopatológicos que ligam o padrão dietético de ultraprocessados ao aumento do risco de doenças ou mortalidade, um estudo envolvendo coortes do Reino Unido e dos Estados Unidos mostrou que a função hepática e os biomarcadores de inflamação explicaram 20–30% das associações dos AUPs com mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares.¹³¹ Na coorte do UK Biobank, disglícemia, dislipidemia e inflamação explicaram de 1 a 10% das associações com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).¹⁸² Na coorte Moli-sani, biomarcadores renais explicaram de 8 a 20% das associações com mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares.⁵²

Painel 3: Resposta às críticas científicas sobre a classificação Nova e as dietas ultraprocessadas, e orientação para pesquisas futuras

Baixa precisão na definição de alimentos ultraprocessados (AUPs)

Crítica

Os critérios da Nova para classificar os AUPs baseiam-se em descritores qualitativos e na presença de ingredientes e aditivos específicos, o que pode introduzir subjetividade e viés de classificação, particularmente quando os conjuntos de dados dietéticos carecem de detalhes.

Resposta

Atribuir alguns itens dentro dos grupos da Nova pode ser desafiador sem treinamento adequado e métodos padronizados,²⁰¹ mas o uso de protocolos validados e avaliadores treinados reduz as imprecisões.²⁰² Estudos que seguem as melhores práticas²⁰³ constataram que questionários de frequência alimentar são aceitavelmente válidos e confiáveis na classificação de alimentos usando a Nova.^{204–207} Além disso, a classificação incorreta de itens alimentares pouco detalhados, como o pão, não parece afetar as conclusões dos estudos.⁴⁹ Vários recordatórios alimentares de 24 horas e questionários de frequência alimentar especificamente desenvolvidos para avaliar o consumo de grupos alimentares da Nova foram elaborados^{202, 206, 208–211} e podem ser utilizados em pesquisas futuras.

Poucos ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Crítica

A maior parte das evidências existentes sobre os efeitos adversos dos AUPs à saúde é observacional e não pode estabelecer causalidade de forma definitiva. São necessárias mais pesquisas, especialmente a partir de ECRs.

Resposta

ECRs de curto prazo, como os realizados pelo US NIH⁵⁶ e pelo Hospital de Tóquio⁵⁸, demonstraram efeitos consistentes e biologicamente plausíveis das dietas ultraprocessadas sobre precursores da obesidade, incluindo ingestão energética total excessiva e aumentos de peso corporal e massa de gordura. Esses experimentos apoiam a plausibilidade das associações com a incidência de obesidade observadas em estudos de coorte prospectivos de longo prazo. São necessários ensaios adicionais bem desenhados para avaliar outras respostas fisiológicas de curto prazo. Ensaios de curto prazo são fundamentais para testar a plausibilidade biológica, enquanto estudos de coorte prospectivos bem desenhados, com acompanhamento suficiente e controle rigoroso de fatores de confusão, fornecem evidências essenciais para a pesquisa nutricional em nível populacional. Ambos os tipos de estudo são importantes e têm papéis complementares. Como já foi mencionado, ECRs em grande escala sobre padrões alimentares e desfechos de longo prazo são raramente viáveis.

Mecanismos desconhecidos dos AUPs sobre a saúde

Crítica

As vias biológicas pelas quais os AUPs contribuem para resultados adversos não estão totalmente estabelecidas e, portanto, é prematuro incluir a redução de AUPs nas diretrizes alimentares ou implementar políticas regulatórias voltadas aos AUPs.

Resposta

A amplitude de desfechos de saúde associados às dietas ultraprocessadas sugere múltiplos mecanismos interativos, cuja elucidação completa provavelmente exigirá décadas de pesquisa. Evidências robustas já apoiam a plausibilidade de vários mecanismos atuando isoladamente ou em combinação: desequilíbrios nutricionais significativos^{46–52}; consumo excessivo^{46, 55, 56, 58} impulsionado por AUPs com alta densidade energética e hiperpalatabilidade⁵⁷, assim como matrizes alimentares degradadas e texturas macias;^{58–62} ingestão reduzida de fitoquímicos saudáveis^{66, 67}; e aumento da exposição a compostos tóxicos^{69, 70} disruptores endócrinos^{72–75} e classes e misturas nocivas de diversos aditivos^{76–90}. Embora estudos adicionais sobre esses mecanismos, incluindo novos ECRs, sejam cientificamente importantes e também possam apoiar a regulação direcionada de subgrupos específicos de AUPs ou ingredientes, as evidências existentes são consistentes com o conhecimento biológico e epidemiológico atual sobre como os AUPs contribuem para o risco de doenças. Essas evidências são mais do que suficientes para justificar a recomendação de redução de AUPs nas diretrizes alimentares e a implementação de políticas regulatórias voltadas aos AUPs. O tabagismo envolve a exposição a milhares de compostos químicos, muitos dos quais são tóxicos ou carcinogênicos²¹². Recomendações e ações de

saúde pública foram realizadas sem conhecimento dos efeitos específicos de quase todos esses componentes, seja isoladamente ou em combinação²¹³. Além disso, a dieta mediterrânea é amplamente promovida mesmo com conhecimento incompleto dos mecanismos específicos que fundamentam seus efeitos protetores²¹⁴, e o estudo pioneiro de John Snow²¹⁵, que vinculou surtos de cólera à água contaminada e levou à ação de bloquear a fonte, antecedeu a descoberta do *Vibrio cholerae*. Esses exemplos ilustram que ações eficazes de saúde pública podem e devem ser orientadas por evidências epidemiológicas, mesmo na ausência de compreensão completa dos mecanismos.

Heterogeneidade do perfil nutricional dentro dos grupos

Crítica

Os AUPs variam em composição nutricional, de modo que a Nova pode deixar de considerar distinções relevantes para a saúde e classificar incorretamente certos alimentos como prejudiciais.

Resposta

Embora a Nova não estratifique os AUPs pelo conteúdo nutricional, explorar os efeitos sobre a saúde dos subgrupos de AUPs com base em seu perfil nutricional pode ser relevante para fins regulatórios, especialmente em contextos onde os AUPs dominam a oferta alimentar, como nos EUA e no Reino Unido, e políticas específicas para subgrupos são consideradas.

Alguns estudos de coorte prospectivos que encontraram associações diretas entre a exposição ao padrão dietético ultraprocessado e um aumento do risco de desfechos de doenças crônicas tentaram isolar os efeitos sobre a saúde dos subgrupos de AUPs, com resultados variados dependendo do subgrupo, do desfecho e da coorte. Por exemplo, nas coortes de Harvard, iogurtes e sobremesas lácteas ultraprocessados foram associados à mortalidade por todas as causas¹¹⁸, fragilidade¹⁷⁷, e características da fase prodrômica da doença de Parkinson²¹⁶ não apresentaram associação com mortalidade cardiovascular¹¹⁸ e foram inversamente associados ao diabetes tipo 2¹³⁷ e à doenças cardiovasculares²¹⁷. Em um estudo de coorte brasileiro²¹⁸, seis subgrupos de AUPs, os lanches salgados, lanches doces, produtos cárneos, pratos mistos, bebidas açucaradas e bebidas alcoólicas destiladas, foram positivamente associados a pelo menos um desfecho de doença crônica. Pães industrializados foram positivamente associados a transtornos de ansiedade e inversamente associados à síndrome metabólica; iogurtes e sobremesas lácteas foram inversamente associados ao diabetes tipo 2; e pastas e cremes não apresentaram associação com doenças crônicas. No entanto, todos esses estudos compararam os subgrupos de AUPs com a dieta não ultraprocessada de forma geral, dificultando a identificação dos efeitos específicos do ultraprocessamento dentro das categorias alimentares e confundindo os efeitos do processamento com os do tipo de alimento²¹⁹.

Estudos futuros devem comparar diretamente os AUPs com seus equivalentes minimamente processados ou processados, como iogurtes com sabor em comparação a iogurtes naturais, ou cereais extrusados em comparação a cereais integrais, para isolar melhor os efeitos do próprio ultraprocessamento. No entanto, análises dos efeitos sobre a saúde de subgrupos individuais de AUPs, em vez do padrão dietético ultraprocessado como um todo, enfrentam desafios metodológicos. Esses desafios incluem fatores de confusão relacionados a outros componentes alimentares, tanto AUPs quanto não AUPs, multicolinearidade entre subgrupos de AUPs e a ingestão total de AUPs, baixo consumo e pouca variabilidade dentro de subgrupos específicos, além de testes de múltiplos modelos sem correção. Todos esses desafios podem comprometer a validade e a precisão das estimativas^{220, 221}.

Críticas científicas e pesquisas futuras

Válidas críticas científicas tanto ao sistema de classificação Nova quanto às evidências dos efeitos nocivos dos AUPs foram levantadas e são bem-vindas. Essas críticas e possíveis respostas estão resumidas (painel 3) e podem ser utilizadas como base para pesquisas futuras. Tentativas de desacreditar a Nova e o conjunto de evidências que relaciona dietas ultraprocessadas a problemas de saúde foram feitas por corporações, por seus grupos de fachada e por outros com interesses conflitantes, e são abordadas no terceiro artigo desta Série.

Avançar o estudo dos AUPs e de seus efeitos sobre a saúde requer uma agenda de pesquisa de múltiplas frentes. Além dos estudos que utilizam ferramentas especificamente desenvolvidas para medir a ingestão dos grupos do sistema Nova, que estão cada vez mais disponíveis^{202,206,208-211}, as prioridades de pesquisa incluem mecanismos que relacionam dietas ultraprocessadas a danos em múltiplos sistemas, ECRs voltados para desfechos de saúde de curto prazo e a comparação dos efeitos à saúde de subgrupos de AUPs com seus equivalentes não ultraprocessados (painel 3). Mais esforços de pesquisa são necessários sobre temas como câncer, transtornos mentais e doenças gastrointestinais, respiratórias e hepáticas; tendências de venda e consumo de AUPs em países de baixa renda; dependência relacionada aos AUPs; efeitos dos AUPs sobre a saúde de crianças e durante a gestação; e impactos dos AUPs na saúde por meio de vias socioculturais, comerciais, econômicas e ambientais.

Conclusão

Resumimos aqui como as evidências acumuladas suportam ou refutam as três hipóteses que, se confirmadas, justificam a tese de que a substituição de padrões alimentares historicamente consolidados por AUPs é um dos principais fatores que impulsionam o crescente ônus global de múltiplas doenças crônicas relacionadas à alimentação.

Hipótese 1: Substituição global de padrões alimentares historicamente consolidados

A participação de AUPs na ingestão energética total aumentou nas últimas três a quatro décadas em oito dos nove países de renda média e renda alta que realizaram pesquisas recorrentes de consumo ou de compras, utilizando a Nova. Os aumentos foram maiores nos países que inicialmente apresentavam baixa proporção de AUPs (isto é, <20%) e menores onde a proporção já era alta (isto é, 50%). De 2007 a 2022, as vendas anuais de AUPs (inicialmente <150 kg por pessoa) aumentaram em países de baixa renda, de renda média-baixa e de renda média-alta, bem como em todas as regiões de menor renda. Esse aumento também foi observado em todos os dez subgrupos de AUPs da Euromonitor, indicando uma disseminação global uniforme dos AUPs. As vendas de AUPs em países de alta renda e em regiões de renda mais elevada (≥ 200 kg por pessoa em 2007) diminuíram ligeiramente após a queda nas vendas de bebidas carbonatadas açucaradas, o que provavelmente se deve ao aumento de políticas regulatórias voltadas a esses produtos. No entanto, todos os outros subgrupos de AUPs apresentaram vendas estáveis ou em crescimento, destacando a persistência do padrão dietético

ultraprocessado uma vez estabelecido.

Em conjunto, apesar dos dados limitados provenientes de países de baixa renda, as tendências convergentes de consumo, aquisição e vendas evidenciam a substituição global de padrões alimentares historicamente consolidados por AUPs e indicam uma expansão ainda mais rápida em regiões onde os AUPs ainda não são predominantes..

La proporción de alimentos ultraprocesados en la ingesta energética total aumentó durante las últimas tres o cuatro décadas en ocho de los A participación de AUPs na ingestão energética total aumentou nas últimas três a quatro décadas em oito dos nove países de renda média e renda alta que realizaram pesquisas recorrentes de consumo ou de compras, utilizando a Nova. Os aumentos foram maiores nos países que inicialmente apresentavam baixa proporção de AUPs (isto é, <20%) e menores onde a proporção já era alta (isto é, 50%). De 2007 a 2022, as vendas anuais de AUPs (inicialmente <150 kg por pessoa) aumentaram em países de baixa renda, de renda média-baixa e de renda média-alta, bem como em todas as regiões de menor renda. Esse aumento também foi observado em todos os dez subgrupos de AUPs da Euromonitor, indicando uma disseminação global uniforme dos AUPs. As vendas de AUPs em países de alta renda e em regiões de renda mais elevada (≥ 200 kg por pessoa em 2007) diminuíram ligeiramente após a queda nas vendas de bebidas carbonatadas açucaradas, o que provavelmente se deve ao aumento de políticas regulatórias voltadas a esses produtos. No entanto, todos os outros subgrupos de AUPs apresentaram vendas estáveis ou em crescimento, destacando a persistência do padrão dietético ultraprocessado uma vez estabelecido.

Em conjunto, apesar dos dados limitados provenientes de países de baixa renda, as tendências convergentes de consumo, aquisição e vendas evidenciam a substituição global de padrões alimentares historicamente consolidados por AUPs e indicam uma expansão ainda mais rápida em regiões onde os AUPs ainda não são predominantes..

Hipótese 2: Deterioração substancial da qualidade da alimentação

Pesquisas nacionais, grandes coortes e três estudos de intervenção mostram de forma consistente que a exposição ao padrão alimentar ultraprocessado degrada amplamente a qualidade da dieta. As consequências prejudiciais incluem grandes desequilíbrios de nutrientes; múltiplas características que promovem a ingestão excessiva; redução da ingestão de fitoquímicos protetores da saúde; e aumento da ingestão de compostos tóxicos, disruptores endócrinos e classes e combinações potencialmente prejudiciais de aditivos alimentares.

Apesar da escassez de estudos em países de baixa renda e da pesquisa emergente sobre fitoquímicos e xenobióticos, a amplitude e a consistência das evidências sustentam fortemente a conclusão de que a exposição ao padrão alimentar ultraprocessado degrada amplamente a qualidade da dieta.

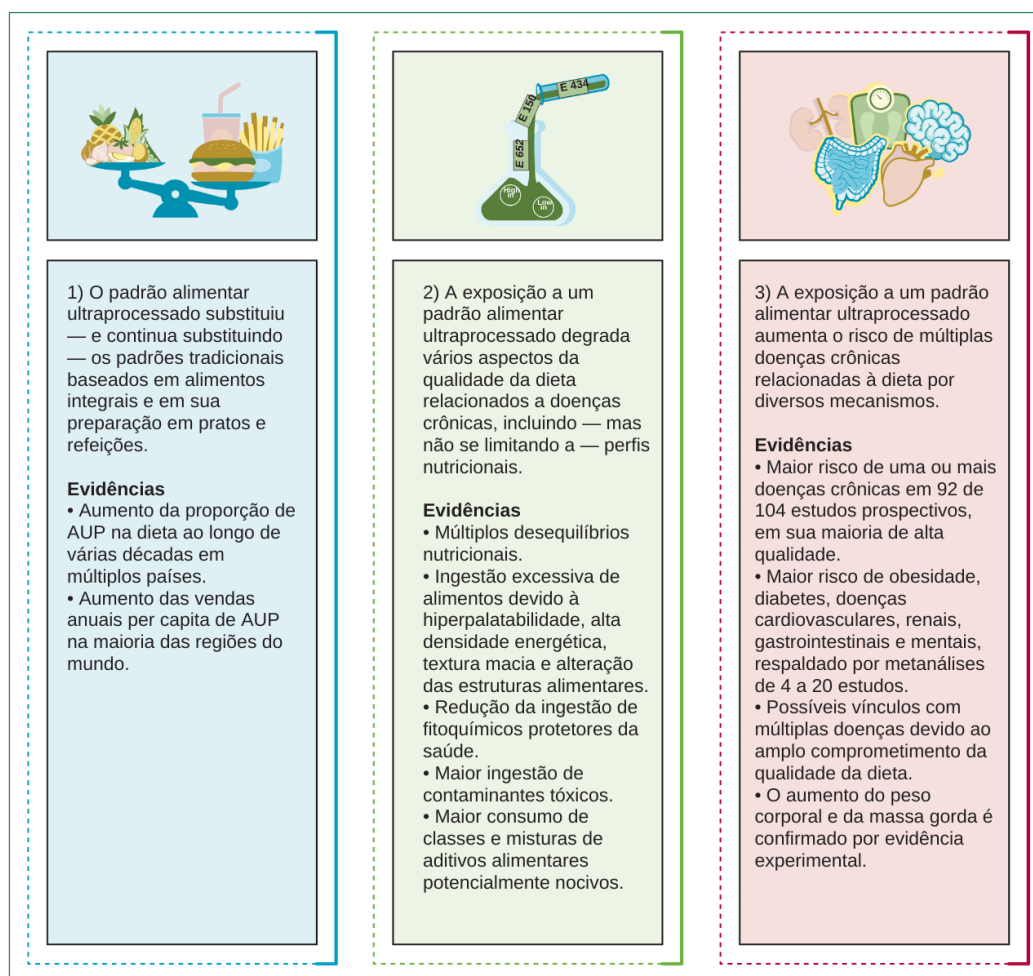


Figura 5: Três hipóteses que sustentam a tese de que a substituição de padrões alimentares historicamente consolidados por AUPs é um dos principais fatores que impulsionam o crescente ônus global de múltiplas doenças crônicas relacionadas à alimentação. AUPs = alimentos ultraprocessados.

Hipótese 3: Alto risco de doenças crônicas

Nossa revisão sistemática de 104 estudos prospectivos apontou que 92 mostraram uma associação entre o padrão dietético ultraprocessado e o aumento do risco de desfechos de doenças crônicas. Meta-análises de 15 desfechos (com ≥ 4 estudos) encontraram associações estatisticamente significativas em 12, incluindo: sobrepeso ou obesidade; diabetes tipo 2 e outros fatores de risco cardiometabólico; doenças cardiovasculares, renais e gastrointestinais; depressão; e mortalidade por todas as causas. As estimativas

combinadas, baseadas em modelos maximamente ajustados (frequentemente conservadores devido ao ajuste para possíveis mediadores), foram de magnitude semelhante (inversamente) aos efeitos protetores do padrão alimentar mediterrâneo²²². Após a submissão inicial deste artigo da série, associações semelhantes entre o consumo de AUPs e desfechos adversos à saúde foram relatadas em três revisões guarda-chuva de meta-análises^{223,225}. Além disso, um estudo realizado em oito países com diferentes

níveis de consumo de AUPs estimou que os AUPs são responsáveis por 4% (na Colômbia) a 14% (nos EUA e no Reino Unido) da mortalidade prematura por todas as causas²²⁶. Como mencionado anteriormente, dois ECRs cruzados sobre precursores de doenças confirmaram a associação com obesidade, e isso foi reforçado por dois ensaios semelhantes publicados pouco antes da aceitação deste artigo da Série^{227, 228}. A triangulação de evidências²²⁹ a partir de análises de mediação dos quatro ECRs, comparações com e sem ajustes para nutrientes e grupos alimentares, e achados relacionados à hipótese 2 mostra que os efeitos prejudiciais das dietas ultraprocessadas resultam de perfis nutricionais deteriorados e de outras características dietéticas, como hiperpalatabilidade, altas densidades energéticas, texturas macias, estruturas alimentares degradadas, baixo teor de fitoquímicos, contaminantes tóxicos, disruptores endócrinos e aditivos prejudiciais. As análises de mediação também identificaram biomarcadores de inflamação e de disfunções hepáticas e renais como vias fisiopatológicas que ligam o padrão dietético ultraprocessado ao aumento do risco de doenças e de mortalidade.

Apesar das limitações dos estudos observacionais, como fatores residuais de confusão e erros de classificação não diferenciais da exposição, as associações foram consistentes em grandes coortes de alta qualidade e em alguns ensaios. Em conjunto, as evidências atendem a sete dos nove critérios de Bradford Hill para a inferência de causalidade²³⁰. Esses critérios são: consistência (isto é, aumento do risco repetidamente observado em diversos países e contextos, por diferentes pesquisadores que utilizaram distintos métodos e delineamentos de pesquisa); força (risco equivalente à proteção conferida pelo padrão alimentar mediterrâneo); temporalidade (a exposição precede o desfecho); gradiente biológico (quanto maior a proporção de AUPs na dieta, maior o risco de doenças); plausibilidade (compatível com a ampla deterioração da qualidade da dieta e com múltiplos mecanismos fisiopatológicos potenciais); coerência (ausência de conflito com os fatos conhecidos sobre a história natural e a biologia das doenças identificadas); e experimento (aumento de peso corporal e de massa gorda). Os critérios de especificidade e analogia não se aplicam devido à multiplicidade de desfechos e à ausência de exposições equivalentes.

Portanto, as evidências acumuladas sobre as três hipóteses apoiam a tese de que a substituição de padrões alimentares historicamente consolidados por AUPs é um dos principais fatores que impulsionam o aumento da carga global de múltiplas doenças crônicas relacionadas à dieta (figura 5). Embora mais pesquisas sejam claramente necessárias, a exigência de mais evidências não deve retardar a adoção de medidas de saúde pública. Políticas que promovam e protejam padrões alimentares baseados em uma variedade de alimentos integrais e em sua preparação como pratos e refeições, e que desestimulem a produção e o consumo de AUPs, não podem ser adiadas. Essas políticas são particularmente urgentes em países onde o padrão

alimentar ultraprocessado ainda não predomina. Tais estratégias devem complementar, e não substituir, as políticas e ações existentes voltadas para a redução do consumo de produtos ricos em gorduras adicionadas, açúcar ou sal, e do consumo excessivo de carne vermelha, já que estes hábitos são prejudiciais independentemente do grau de processamento. Essas estratégias são abordadas no segundo¹³ e no terceiro¹⁴ artigo desta Série.

Colaboradores

CAM elaborou o primeiro rascunho do manuscrito com contribuições de MLCL, E-SM e GC. CAM foi responsável pela captação de recursos, pela administração dos estudos encomendados e pela co-liderança da Série do Lancet sobre alimentos ultraprocessados e saúde humana. CAM e MLCL foram responsáveis pela revisão sistemática e pelas meta-análises. MLCL, RBL, LFMR e GCA avaliaram a qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática utilizando a Escala de Newcastle–Ottawa. Todos os autores contribuíram para a estruturação do manuscrito, bem como para a revisão e redação de vários rascunhos, incluindo o texto final.

Declaração de interesses

CAM, MLCL, GC, J-CM e RBL integraram a equipe que desenvolveu o sistema de classificação alimentar Nova. O conjunto de pesquisas que fundamenta este estudo, bem como a Série do Lancet sobre alimentos ultraprocessados e saúde humana, recebeu financiamento da Bloomberg Philanthropies. O financiador do estudo não teve qualquer papel na elaboração ou condução da pesquisa, nem na determinação do conteúdo do documento final. CAM e PB declaram financiamento da Bloomberg Philanthropies para apoiar pesquisas, viagens e participação em conferências relacionadas à Série do Lancet sobre alimentos ultraprocessados e saúde humana. PB também declara financiamento de uma bolsa futura do Conselho Australiano de Pesquisa (Australian Research Council Future Fellowship) (FT220100690), concedida pelo Governo da Comunidade Australiana, e de uma bolsa (Sydney Horizon Fellowship) concedida pela Universidade de Sydney. As conclusões apresentadas neste estudo refletem exclusivamente os pontos de vista e achados dos autores, e não representam necessariamente as opiniões, decisões ou políticas do financiador do estudo, nem das instituições às quais os autores estão vinculados. Todos os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- 1 Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr* 2009; **12**: 729–31.
- 2 Monteiro CA, Cannon G. The impact of transnational “big food” companies on the South: a view from Brazil. *PLoS Med* 2012; **9**: e1001252.
- 3 Moodie R, Stuckler D, Monteiro C, et al, and the Lancet NCD Action Group. Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet* 2013; **381**: 670–79.
- 4 Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr* 2018; **21**: 5–17.
- 5 Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr* 2019; **22**: 936–41.
- 6 Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; **378**: 804–14.
- 7 International Diabetes Federation. Diabetes is “a pandemic of unprecedented magnitude” now affecting one in 10 adults worldwide. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; **181**: 109133.
- 8 Sung H, Siegel RL, Laversanne M, et al. Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet Oncol* 2025; **26**: 51–63.
- 9 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; **390**: 2769–78.
- 10 Moubarac JC, Parra DC, Cannon G, Monteiro CA. Food classification systems based on food processing: significance and implications for policies and actions: a systematic literature review and assessment. *Curr Obes Rep* 2014; **3**: 256–72.
- 11 Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, et al. Dietary guidelines to nourish humanity and the planet in the twenty-first century. A blueprint from Brazil. *Public Health Nutr* 2015; **18**: 2311–22.
- 12 Scrinis G, Monteiro C. From ultra-processed foods to ultra-processed dietary patterns. *Nat Food* 2022; **3**: 671–73.
- 13 Scrinis G, Corvalan C, Popkin BM, et al. Policies to halt and reverse the rise in ultra-processed food production, marketing and consumption. Lancet series on ultra-processed foods and human health. *Lancet* 2025; published online Nov 18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01566-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01566-1).
- 14 Baker P, White M, Slater S, et al. Towards unified global action on ultra-processed foods: understanding commercial determinants, countering corporate power, and mobilizing a public health response. Lancet series on ultra-processed foods and human health. *Lancet* 2025; published online Nov 18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01567-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01567-3).
- 15 Cediel G, Reyes M, da Costa Louzada ML, et al. Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). *Public Health Nutr* 2018; **21**: 125–33.
- 16 Cediel G, Cadena EM, Vallejo P, Gaitán D, Silva Gomes FD. The increasing trend in the consumption of ultra-processed food products is associated with a diet related to chronic diseases in Colombia—evidence from national nutrition surveys 2005 and 2015. *PLOS Glob Public Health* 2024; **4**: e0001993.
- 17 Marrón-Ponce JA, Sánchez-Pimienta TG, Louzada MLDC, Batis C. Energy contribution of NOVA food groups and sociodemographic determinants of ultra-processed food consumption in the Mexican population. *Public Health Nutr* 2018; **21**: 87–93.
- 18 Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Description of energy intake by degree of food processing. National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019. *Arch Argent Pediatr* 2023; **121**: e202202861.
- 19 Louzada MLDC, Cruz GLD, Silva KAN, et al. Consumption of ultra-processed foods in Brazil: distribution and temporal evolution 2008–2018. *Rev Saude Publica* 2023; **57**: 12.
- 20 Juul F, Parekh N, Martinez-Steele E, Monteiro CA, Chang VW. Ultra-processed food consumption among US adults from 2001 to 2018. *Am J Clin Nutr* 2022; **115**: 211–21.
- 21 Polsky JY, Moubarac JC, Garriguet D. Consumption of ultra-processed foods in Canada. *Health Rep* 2020; **31**: 3–15.
- 22 Mertens E, Colizzi C, Peñalvo JL. Ultra-processed food consumption in adults across Europe. *Eur J Nutr* 2022; **61**: 1521–39.
- 23 Ruggiero E, Esposito S, Costanzo S, et al, and the INHES Study Investigators. Ultra-processed food consumption and its correlates among Italian children, adolescents and adults from the Italian Nutrition & Health Survey (INHES) cohort study. *Public Health Nutr* 2021; **24**: 6258–71.
- 24 Bertoni Maluf VA, Bucher Della Torre S, Jotterand Chaparro C, et al. Description of ultra-processed food intake in a Swiss population-based sample of adults aged 18 to 75 years. *Nutrients* 2022; **14**: 4486.
- 25 Madruga M, Martínez Steele E, Reynolds C, Levy RB, Rauber F. Trends in food consumption according to the degree of food processing among the UK population over 11 years. *Br J Nutr* 2023; **130**: 476–83.
- 26 Haghighatdoost F, Hajhashemi P, Mohammadifard N, et al. Association between ultra-processed foods consumption and micronutrient intake and diet quality in Iranian adults: a multicentric study. *Public Health Nutr* 2023; **26**: 467–75.
- 27 Machado PP, Steele EM, Levy RB, et al. Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2019; **9**: e029544.
- 28 Chen YC, Huang YC, Lo YC, Wu HJ, Wahlqvist ML, Lee MS. Secular trend towards ultra-processed food consumption and expenditure compromises dietary quality among Taiwanese adolescents. *Food Nutr Res* 2018; **62**: 62.
- 29 Shim JS, Shim SY, Cha HJ, Kim J, Kim HC. Socioeconomic characteristics and trends in the consumption of ultra-processed foods in Korea from 2010 to 2018. *Nutrients* 2021; **13**: 1120.
- 30 Chang Z, Talsma EF, Cai H, et al. Trajectories of nutritional quality, diet-related environmental impact, and diet cost in China: how much does ultra-processed food and drink consumption matter? *Nutrients* 2025; **17**: 334.
- 31 Moubarac JC, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite* 2017; **108**: 512–20.
- 32 Baraldi LG, Martinez Steele E, Canella DS, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; **8**: e020574.
- 33 Calixto Andrade G, Julia C, Deschamps V, et al. Consumption of ultra-processed food and its association with sociodemographic characteristics and diet quality in a representative sample of French adults. *Nutrients* 2021; **13**: 682.
- 34 Marchese L, Livingstone KM, Woods JL, Wingrove K, Machado P. Ultra-processed food consumption, socio-demographics, and diet quality in Australian adults. *Public Health Nutr* 2022; **25**: 94–104.
- 35 Shimony T, Rosenberg A, Keinan-Boker L, Shahar DR. Higher ultra-processed food consumption is associated with poor nutritional quality but not with obesity in Israeli adults. *Front Nutr* 2025; **12**: 1586611.

- 36 Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 231–40.
- 37 Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 940–46.
- 38 Euromonitor International. Research methods. <https://www.euromonitor.com/who-we-are/research-methods> (accessed April 18, 2023).
- 39 Latasa P, Louzada MLDC, Martinez Steele E, Monteiro CA. Added sugars and ultra-processed foods in Spanish households (1990–2010). *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 1404–12.
- 40 Moubarac JC, Batal M, Martins AP, et al. Processed and ultra-processed food products: consumption trends in Canada from 1938 to 2011. *Can J Diet Pract Res* 2014; 75: 15–21.
- 41 Marrón-Ponce JA, Tolentino-Mayo L, Hernández-F M, Batis C. Trends in ultra-processed food purchases from 1984 to 2016 in Mexican households. *Nutrients* 2018; 11: 45.
- 42 Levy RB, Andrade GC, Cruz GLD, et al. Three decades of household food availability according to NOVA—Brazil, 1987–2018. *Rev Saude Publica* 2022; 56: 75.
- 43 Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Intake of energy and critical nutrients according to the NOVA classification in Argentina, time trend and differences according to income. *Cad Saude Publica* 2022; 38: e00252021.
- 44 Jung S, Kim JY, Park S. Eating patterns in Korean adults, 1998–2018: increased energy contribution of ultra-processed foods in main meals and snacks. *Eur J Nutr* 2024; 63: 279–89.
- 45 Wang L, Martinez Steele E, Du M, et al. Trends in consumption of ultra-processed foods among US youths aged 12–19 years, 1999–2018. *JAMA* 2021; 326: 519–30.
- 46 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: 3390.
- 47 Martinez Steele E, Marrón Ponce JA, Cediel G, et al. Potential reductions in ultra-processed food consumption substantially improve population cardiometabolic-related dietary nutrient profiles in eight countries. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32: 2739–50.
- 48 Neri D, Steele EM, Khandpur N, et al, and the NOVA Multi-Country Study Group on Ultra-Processed Foods, Diet Quality and Human Health. Ultra-processed food consumption and dietary nutrient profiles associated with obesity: a multicountry study of children and adolescents. *Obes Rev* 2022; 23 (suppl 1): e13387.
- 49 Kliemann N, Rauber F, Bertazzi Levy R, et al. Food processing and cancer risk in Europe: results from the prospective EPIC cohort study. *Lancet Planet Health* 2023; 7: e219–32.
- 50 Mendonça RD, Pimenta AM, Gea A, et al. Ultra-processed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1433–40.
- 51 Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* 2019; 365: l1451.
- 52 Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani study. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 446–55.
- 53 Wang L, Du M, Wang K, et al. Association of ultra-processed food consumption with colorectal cancer risk among men and women: results from three prospective US cohort studies. *BMJ* 2022; 378: e068921.
- 54 Canhada SL, Vigo A, Luft VC, et al. Ultra-processed food consumption and increased risk of metabolic syndrome in adults: the ELSA-Brasil. *Diabetes Care* 2023; 46: 369–76.
- 55 Hagerman CJ, Hong AE, Jennings E, Butryn ML. A pilot study of a novel dietary intervention targeting ultra-processed food intake. *Obes Sci Pract* 2024; 10: e70029.
- 56 Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019; 30: 67–77.
- 57 Fazzino TL, Courville AB, Guo J, Hall KD. Ad libitum meal energy intake is positively influenced by energy density, eating rate and hyper-palatable food across four dietary patterns. *Nat Food* 2023; 4: 144–47.
- 58 Hamano S, Sawada M, Aihara M, et al. Ultra-processed foods cause weight gain and increased energy intake associated with reduced chewing frequency: a randomized, open-label, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26: 5431–43.
- 59 Krop EM, Hetherington MM, Nekitsing C, Miquel S, Postelnicu L, Sarkar A. Influence of oral processing on appetite and food intake—a systematic review and meta-analysis. *Appetite* 2018; 125: 253–69.
- 60 Robinson E, Almiron-Roig E, Rutters F, et al. A systematic review and meta-analysis examining the effect of eating rate on energy intake and hunger. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 123–51.
- 61 Forde CG, Mars M, de Graaf K. Ultra-processing or oral processing? A role for energy density and eating rate in moderating energy intake from processed foods. *Curr Dev Nutr* 2020; 4: nzaa019.
- 62 Appleton KM, Newbury A, Almiron-Roig E, et al. Sensory and physical characteristics of foods that impact food intake without affecting acceptability: systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 2021; 22: e13234.
- 63 Gearhardt AN, Schulte EM. Is food addictive? A review of the science. *Annu Rev Nutr* 2021; 41: 387–410.
- 64 Gearhardt AN, DiFelicantonio AG. Highly processed foods can be considered addictive substances based on established scientific criteria. *Addiction* 2023; 118: 589–98.
- 65 No authors listed. Krave. Kelloggs. https://www.kelloggs.com/en_US/brands/krave-consumer-brand.html (accessed Oct 30, 2023).
- 66 Leitão AE, Rosche H, Oliveira-Júnior G, et al. Association between ultra-processed food and flavonoid intakes in a nationally representative sample of the US population. *Br J Nutr* 2024; 131: 1074–83.
- 67 Martinez Steele E, Monteiro CA. Association between dietary share of ultra-processed foods and urinary concentrations of phytoestrogens in the US. *Nutrients* 2017; 9: 209.
- 68 Srour B, Kordahi MC, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 1128–40.
- 69 Martinez Steele E, Buckley JP, Monteiro CA. Ultra-processed food consumption and exposure to acrylamide in a nationally representative sample of the US population aged 6 years and older. *Prev Med* 2023; 174: 107598.
- 70 Huybrechts I, Rauber F, Nicolas G, et al. Characterization of the degree of food processing in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: application of the Nova classification and validation using selected biomarkers of food processing. *Front Nutr* 2022; 9: 1035580.
- 71 Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015; 36: E1–150.
- 72 Martinez Steele E, Khandpur N, da Costa Louzada ML, Monteiro CA. Association between dietary contribution of ultra-processed foods and urinary concentrations of phthalates and bisphenol in a nationally representative sample of the US population aged 6 years and older. *PLoS One* 2020; 15: e0236738.
- 73 Buckley JP, Kim H, Wong E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. *Environ Int* 2019; 131: 105057.
- 74 Baker BH, Melough MM, Paquette AG, et al. Ultra-processed and fast food consumption, exposure to phthalates during pregnancy, and socioeconomic disparities in phthalate exposures. *Environ Int* 2024; 183: 108427.
- 75 Naspolini NF, Machado PP, Moreira JC, Asmus CIRF, Meyer A. Maternal consumption of ultra-processed foods and newborn exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS). *Cad Saude Publica* 2021; 37: e00152021.
- 76 Cox S, Sandall A, Smith L, Rossi M, Whelan K. Food additive emulsifiers: a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. *Nutr Rev* 2021; 79: 726–41.
- 77 Bancil AS, Sandall AM, Rossi M, Chassaing B, Lindsay JO, Whelan K. Food additive emulsifiers and their impact on gut microbiome, permeability, and inflammation: mechanistic insights in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1068–79.

- 78 Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, et al. Randomized controlled-feeding study of dietary emulsifier carboxymethylcellulose reveals detrimental impacts on the gut microbiota and metabolome. *Gastroenterology* 2022; **162**: 743–56.
- 79 Shannon M, Green B, Willars G, et al. The endocrine disrupting potential of monosodium glutamate (MSG) on secretion of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gut hormone and GLP-1 receptor interaction. *Toxicol Lett* 2017; **265**: 97–105.
- 80 Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother* 2019; **111**: 503–16.
- 81 Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 2022; **185**: 3307–3328.e19.
- 82 Dalenbergh JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-term consumption of sucralose with, but not without, carbohydrate impairs neural and metabolic sensitivity to sugar in humans. *Cell Metab* 2020; **31**: 493–502.e7.
- 83 Debras C, Chazelas E, Srour B, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med* 2022; **19**: e1003950.
- 84 Debras C, Chazelas E, Sellem L, et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ* 2022; **378**: e071204.
- 85 Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, et al. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Diabetes Care* 2023; **46**: 1681–90.
- 86 Riboli E, Beland FA, Lachenmeier DW, et al. Carcinogenicity of aspartame, methyleugenol, and isoeugenol. *Lancet Oncol* 2023; **24**: 848–50.
- 87 He Z, Chen L, Catalan-Dibene J, et al. Food colorants metabolized by commensal bacteria promote colitis in mice with dysregulated expression of interleukin-23. *Cell Metab* 2021; **33**: 1358–1371.
- 88 Pinget G, Tan J, Janac B, et al. Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. *Front Nutr* 2019; **6**: 57.
- 89 Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, et al. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep* 2017; **7**: 40373.
- 90 Payen de la Garanderie M, Hasenboehler A, Dechamp N, et al. Food additive mixtures and type 2 diabetes incidence: results from the NutriNet-Santé prospective cohort. *PLoS Med* 2025; **22**: e1004570.
- 91 Chang K, Khandpur N, Neri D, et al. Association between childhood consumption of ultraprocessed food and adiposity trajectories in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children birth cohort. *JAMA Pediatr* 2021; **175**: e211573.
- 92 Leffa PS, Hoffman DJ, Rauber F, Sangalli CN, Valmórbida JL, Vitolo MR. Longitudinal associations between ultra-processed foods and blood lipids in childhood. *Br J Nutr* 2020; **124**: 341–48.
- 93 Rauber F, Campagnolo PD, Hoffman DJ, Vitolo MR. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; **25**: 116–22.
- 94 Costa CDS, Assunção MCF, Loret de Mola C, et al. Role of ultra-processed food in fat mass index between 6 and 11 years of age: a cohort study. *Int J Epidemiol* 2021; **50**: 256–65.
- 95 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; **372**: n71.
- 96 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; **283**: 2008–12.
- 97 Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al, and the GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; **396**: 1204–22.
- 98 Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed Aug 16, 2024).
- 99 Grant RL. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. *BMJ* 2014; **348**: f7450.
- 100 Gu Y, Li H, Ma H, et al. Consumption of ultraprocessed food and development of chronic kidney disease: the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health and UK Biobank Cohort Studies. *Am J Clin Nutr* 2023; **117**: 373–82.
- 101 Liu M, Yang S, Ye Z, et al. Relationship of ultra-processed food consumption and new-onset chronic kidney diseases among participants with or without diabetes. *Diabetes Metab* 2023; **49**: 101456.
- 102 Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med* 2020; **180**: 283–91.
- 103 Romero Ferreiro C, Martín-Arriscado Arroba C, Cancelas Navia P, Lora Pablos D, Gómez de la Cámara A. Ultra-processed food intake and all-cause mortality: DRECE cohort study. *Public Health Nutr* 2022; **25**: 1854–63.
- 104 Silva FM, Giatti L, Fonseca MJMD, et al. Consumption of ultra-processed foods and eight-year risk of death from all causes and noncommunicable diseases in the ELISA-Brasil cohort. *Int J Food Sci Nutr* 2023; **74**: 1–10.
- 105 Meyer A, Dong C, Casagrande C, et al. Food processing and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; **21**: 1607–1616.
- 106 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.4 (updated August, 2023). Cochrane, 2023.
- 107 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* 2019; **94**: 2178–88.
- 108 Kim H, Hu EA, Rebholz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988–1994). *Public Health Nutr* 2019; **22**: 1777–85.
- 109 Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ* 2019; **365**: l1949.
- 110 Chen X, Chu J, Hu W, et al. Associations of ultra-processed food consumption with cardiovascular disease and all-cause mortality: UK Biobank. *Eur J Public Health* 2022; **32**: 779–85.
- 111 Orlich MJ, Sabaté J, Mashchak A, et al. Ultra-processed food intake and animal-based food intake and mortality in the Adventist Health Study-2. *Am J Clin Nutr* 2022; **115**: 1589–601.
- 112 Zhong GC, Gu HT, Peng Y, et al. Association of ultra-processed food consumption with cardiovascular mortality in the US population: long-term results from a large prospective multicenter study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2021; **18**: 21.
- 113 Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al, and the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Ultra-processed foods and mortality: analysis from the Prospective Urban and Rural Epidemiology study. *Am J Clin Nutr* 2023; **117**: 55–63.
- 114 Kityo A, Lee SA. The intake of ultra-processed foods, all-cause, cancer and cardiovascular mortality in the Korean Genome and Epidemiology Study–Health Examinees (KoGES–HEXA) cohort. *PLoS One* 2023; **18**: e0285314.
- 115 Wang L, Pan XF, Munro HM, Shrubsole MJ, Yu D. Consumption of ultra-processed foods and all-cause and cause-specific mortality in the Southern Community Cohort study. *Clin Nutr* 2023; **42**: 1866–74.
- 116 Vellinga RE, van den Boomgaard I, Boer JMA, et al. Different levels of ultraprocessed food and beverage consumption and associations with environmental sustainability and all-cause mortality in EPIC–NL. *Am J Clin Nutr* 2023; **118**: 103–13.
- 117 Torres-Collado L, Rychter A, González-Palacios S, et al. A high consumption of ultra-processed foods is associated with higher total mortality in an adult Mediterranean population. *Clin Nutr* 2024; **43**: 739–46.
- 118 Fang Z, Rossato SL, Hang D, et al. Association of ultra-processed food consumption with all cause and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ* 2024; **385**: e078476.

- 119 Mekonnen TC, Melaku YA, Shi Z, Gill TK. Ultra-processed food consumption and risk of chronic respiratory diseases mortality among adults: evidence from a prospective cohort study. *Eur J Nutr* 2024; **63**: 1357–72.
- 120 Pant A, Gribbin S, Machado P, et al. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease and hypertension in middle-aged women. *Eur J Nutr* 2024; **63**: 713–25.
- 121 Sullivan VK, Appel LJ, Anderson CAM, et al, and the CRIC Study Investigators. Ultra-processed foods and kidney disease progression, mortality, and cardiovascular disease risk in the CRIC study. *Am J Kidney Dis* 2023; **82**: 202–12.
- 122 Osté MCJ, Duan MJ, Gomes-Neto AW, et al. Ultra-processed foods and risk of all-cause mortality in renal transplant recipients. *Am J Clin Nutr* 2022; **115**: 1646–57.
- 123 Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association between ultra-processed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern Med* 2019; **179**: 490–98.
- 124 Campanella A, Tatoli R, Bonfiglio C, Donghia R, Cuccaro F, Giannelli G. Ultra-processed food consumption as a risk factor for gastrointestinal cancer and other causes of mortality in southern Italy: a competing risk approach. *Nutrients* 2024; **16**: 1994.
- 125 Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring study. *J Am Coll Cardiol* 2021; **77**: 1520–31.
- 126 Li H, Li S, Yang H, et al. Association of ultra-processed food intake with cardiovascular and respiratory disease multimorbidity: a prospective cohort study. *Mol Nutr Food Res* 2023; **67**: e2200628.
- 127 Jalali M, Bahadoran Z, Mirmiran P, et al. Higher ultra-processed food intake is associated with an increased incidence risk of cardiovascular disease: the Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)* 2024; **21**: 14.
- 128 Kermani-Alghorashi M, Behrouzi A, Hassannejad R, et al. Ultra-processed food consumption and cardiovascular events rate: an analysis from Isfahan Cohort Study (ICS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024; **34**: 1438–47.
- 129 Li H, Wang Y, Sonestedt E, Borné Y. Associations of ultra-processed food consumption, circulating protein biomarkers, and risk of cardiovascular disease. *BMC Med* 2023; **21**: 415.
- 130 Du S, Kim H, Rebholz CM. Higher ultra-processed food consumption is associated with increased risk of incident coronary artery disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Nutr* 2021; **151**: 3746–54.
- 131 Zhao Y, Chen W, Li J, et al. Ultra-processed food consumption and mortality: three cohort studies in the United States and United Kingdom. *Am J Prev Med* 2024; **66**: 315–23.
- 132 Chang K, Gunter MJ, Rauber F, et al. Ultra-processed food consumption, cancer risk and cancer mortality: a large-scale prospective analysis within the UK Biobank. *EclinicalMedicine* 2023; **56**: 101840.
- 133 Levy RB, Rauber F, Chang K, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021; **40**: 3608–14.
- 134 Ilavero-Valero M, Escalada-San Martín J, Martínez-González MA, Basterra-Gortari FJ, de la Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed foods and type-2 diabetes risk in the SUN project: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021; **40**: 2817–24.
- 135 Duan MJ, Vinke PC, Navis G, Corpeleijn E, Dekker LH. Ultra-processed food and incident type 2 diabetes: studying the underlying consumption patterns to unravel the health effects of this heterogeneous food category in the prospective Lifelines cohort. *BMC Med* 2022; **20**: 7.
- 136 Sen A, Brazeau AS, Deschênes S, Ramiro Melgar-Quinonez H, Schmitz N. The role of ultra-processed food consumption and depression on type 2 diabetes incidence: a prospective community study in Quebec, Canada. *Public Health Nutr* 2023; **26**: 2294–303.
- 137 Chen Z, Khandpur N, Desjardins C, et al. Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes: three large prospective US cohort studies. *Diabetes Care* 2023; **46**: 1335–44.
- 138 Canhada SL, Vigo Á, Levy R, et al. Association between ultra-processed food consumption and the incidence of type 2 diabetes: the ELSA-Brasil cohort. *Diabetol Metab Syndr* 2023; **15**: 233.
- 139 Cho Y, Ryu S, Kim R, Shin MJ, Oh H. Ultra-processed food intake and risk of type 2 diabetes in Korean adults. *J Nutr* 2024; **154**: 243–51.
- 140 Du S, Sullivan VK, Fang M, Appel LJ, Selvin E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and risk of diabetes: results from a population-based prospective cohort. *Diabetologia* 2024; **67**: 2225–35.
- 141 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**: 1076–86.
- 142 Beslay M, Srouf B, Méjean C, 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 Med* 2020; **17**: e1003256.
- 143 Cordova R, Kliemann N, Huybrechts I, et al. Consumption of ultra-processed foods associated with weight gain and obesity in adults: a multi-national cohort study. *Clin Nutr* 2021; **40**: 5079–88.
- 144 Rauber F, Chang K, Vámos EP, et al. Ultra-processed food consumption and risk of obesity: a prospective cohort study of UK Biobank. *Eur J Nutr* 2021; **60**: 2169–80.
- 145 Tan LJ, Hwang SB, Shin S. The longitudinal effect of ultra-processed food on the development of dyslipidemia/obesity as assessed by the NOVA system and food compass score. *Mol Nutr Food Res* 2023; **67**: e2300003.
- 146 Sandoval-Insausti H, Jiménez-Onsurbe M, Donat-Vargas C, et al. Ultra-processed food consumption is associated with abdominal obesity: a prospective cohort study in older adults. *Nutrients* 2020; **12**: 2368.
- 147 Mendonça RD, Lopes AC, Pimenta AM, Gea A, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed food consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra project. *Am J Hypertens* 2017; **30**: 358–66.
- 148 Monge A, Silva Canella D, López-Olmedo N, Lajoux M, Cortés-Valencia A, Stern D. Ultra-processed beverages and processed meats increase the incidence of hypertension in Mexican women. *Br J Nutr* 2021; **126**: 600–11.
- 149 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**: 4071–79.
- 150 Scarami PODS, Cardoso LO, Chor D, et al. Ultra-processed foods, changes in blood pressure and incidence of hypertension: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Public Health Nutr* 2021; **24**: 3352–60.
- 151 Li M, Shi Z. Ultra-processed food consumption associated with incident hypertension among Chinese adults—results from China health and nutrition survey 1997–2015. *Nutrients* 2022; **14**: 4783.
- 152 Pan F, Wang Z, Wang H, et al. Association between ultra-processed food consumption and metabolic syndrome among adults in China—results from the China Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2023; **15**: 752.
- 153 Adjibade M, Julia C, Allès B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med* 2019; **17**: 78.
- 154 Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, et al. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur J Nutr* 2020; **59**: 1093–103.
- 155 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* 2023; **328**: 58–63.
- 156 Sun M, He Q, Li G, et al. Association of ultra-processed food consumption with incident depression and anxiety: a population-based cohort study. *Food Funct* 2023; **14**: 7631–41.
- 157 Samuthpongton C, Nguyen LH, Okereke OI, et al. Consumption of ultra-processed food and risk of depression. *JAMA Netw Open* 2023; **6**: e2334770.
- 158 Werneck AO, Steele EM, Delpino FM, et al. Adherence to the ultra-processed dietary pattern and risk of depressive outcomes: findings from the NutriNet Brasil cohort study and an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2024; **43**: 1190–99.

- 159 Arshad H, Head J, Jacka FN, Lane MM, Kivimaki M, Akbaraly T. Association between ultra-processed foods and recurrence of depressive symptoms: the Whitehall II cohort study. *Nutr Neurosci* 2024; 27: 42–54.
- 160 Cai Q, Duan MJ, Dekker LH, et al. Ultraprocessed food consumption and kidney function decline in a population-based cohort in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2022; 116: 263–73.
- 161 Du S, Kim H, Crews DC, White K, Rebholz CM. Association between ultraprocessed food consumption and risk of incident CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2022; 80: 589–598.e1.
- 162 Rey-García J, Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, et al. Ultra-processed food consumption is associated with renal function decline in older adults: a prospective cohort study. *Nutrients* 2021; 13: 428.
- 163 Narula N, Wong ECL, Dehghan M, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ* 2021; 374: n1554.
- 164 Chen J, Wellens J, Kalla R, et al. Intake of ultra-processed foods is associated with an increased risk of Crohn's disease: a cross-sectional and prospective analysis of 187 154 participants in the UK Biobank. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 535–52.
- 165 Lo CH, Khandpur N, Rossato SL, et al. Ultra-processed foods and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e1323–37.
- 166 Wu S, Yang Z, Liu S, Zhang Q, Zhang S, Zhu S. Ultra-processed food consumption and long-term risk of irritable bowel syndrome: a large-scale prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1497–1507.
- 167 Vasseur P, Dugelay E, Benamouzig R, et al. Dietary patterns, ultra-processed food, and the risk of inflammatory bowel diseases in the NutriNet-Santé cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 65–73.
- 168 Fiolet T, Srour B, Sellem L, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2018; 360: k322.
- 169 Hang D, Wang L, Fang Z, et al. Ultra-processed food consumption and risk of colorectal cancer precursors: results from 3 prospective cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2023; 115: 155–64.
- 170 Zhong GC, Zhu Q, Cai D, et al. Ultra-processed food consumption and the risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer* 2023; 152: 835–44.
- 171 Morales-Berstein F, Biessy C, Viallon V, et al, and the EPIC Network. Ultra-processed foods, adiposity and risk of head and neck cancer and oesophageal adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study: a mediation analysis. *Eur J Nutr* 2024; 63: 377–96.
- 172 Rezende-Alves K, Hermsdorff HHM, Miranda AEDS, et al. Effects of minimally and ultra-processed foods on blood pressure in Brazilian adults: a two-year follow up of the CUME Project. *J Hypertens* 2023; 41: 122–31.
- 173 Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, Rey-García J, et al. High consumption of ultra-processed food is associated with incident dyslipidemia: a prospective study of older adults. *J Nutr* 2021; 151: 2390–98.
- 174 Scaranni PODS, de Oliveira Cardoso L, Griep RH, Lotufo PA, Barreto SM, da Fonseca MJM. Consumption of ultra-processed foods and incidence of dyslipidemias: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Br J Nutr* 2023; 129: 336–44.
- 175 Zhang S, Gan S, Zhang Q, et al. Ultra-processed food consumption and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in the Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2022; 51: 237–49.
- 176 Sandoval-Insausti H, Blanco-Rojó R, Graciani A, et al. Ultra-processed food consumption and incident frailty: a prospective cohort study of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75: 1126–33.
- 177 Fung TT, Rossato SL, Chen Z, et al. Ultraprocessed foods, unprocessed or minimally processed foods, and risk of frailty in a cohort of United States females. *Am J Clin Nutr* 2024; 120: 232–39.
- 178 Zhang T, Gan S, Ye M, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and hyperuricemia: TCSIH prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 1993–2003.
- 179 Fajardo VC, Barreto SM, Coelho CG, et al. Ultra-processed foods: cross-sectional and longitudinal association with uric acid and hyperuricemia in ELSA-Brasil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023; 33: 75–83.
- 180 Yuan S, Chen J, Fu T, et al. Ultra-processed food intake and incident venous thromboembolism risk: prospective cohort study. *Clin Nutr* 2023; 42: 1268–75.
- 181 Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Associations of dietary patterns, ultra-processed food and nutrient intake with incident atrial fibrillation. *Heart* 2023; 109: 1683–89.
- 182 He Q, Sun M, Zhao H, et al. Ultra-processed food consumption, mediating biomarkers, and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study in the UK Biobank. *Food Funct* 2023; 14: 8785–96.
- 183 Li H, Li S, Yang H, et al. Association of ultraprocessed food consumption with risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2022; 99: e1056–66.
- 184 Zhao L, Clay-Gilmour A, Zhang J, Zhang X, Steck SE. Higher ultra-processed food intake is associated with adverse liver outcomes: a prospective cohort study of UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr* 2024; 119: 49–57.
- 185 López-Gil JF, Fernandez-Montero A, Bes-Rastrollo M, et al. Is ultra-processed food intake associated with a higher risk of glaucoma? A prospective cohort study including 19,255 participants from the SUN Project. *Nutrients* 2024; 16: 1053.
- 186 Zhang T, Xu X, Chang Q, et al. Ultraprocessed food consumption, genetic predisposition, and the risk of gout: the UK Biobank study. *Rheumatology (Oxford)* 2024; 63: 165–73.
- 187 Wei Y, Zhang T, Liu Y, et al. Ultra-processed food consumption, genetic susceptibility, and the risk of hip/knee osteoarthritis. *Clin Nutr* 2024; 43: 1363–71.
- 188 Leone A, De la Fuente-Arrillaga C, Mas MV, et al. Association between the consumption of ultra-processed foods and the incidence of peptic ulcer disease in the SUN project: a Spanish prospective cohort study. *Eur J Nutr* 2024; 63: 2367–78.
- 189 Uche-Anya E, Ha J, Khandpur N, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of gallstone disease: analysis of 3 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* 2024; 120: 499–506.
- 190 Rossato S, Oakes EG, Barbaia M, et al. Ultraprocessed food intake and risk of systemic lupus erythematosus among women observed in the Nurses' Health Study cohorts. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2025; 77: 50–60.
- 191 Zhao H, Bai Y, Liu Y, et al. Association of ultra-processed food consumption with risk of rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in the UK Biobank. *Am J Clin Nutr* 2024; 120: 927–35.
- 192 Cordova R, Viallon V, Fontvieille E, et al. Consumption of ultra-processed foods and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 35: 100771.
- 193 Li Y, Lai Y, Geng T, et al. Association of ultraprocessed food consumption with risk of cardiovascular disease among individuals with type 2 diabetes: findings from the UK Biobank. *Mol Nutr Food Res* 2024; 68: e2300314.
- 194 Li Y, Lai Y, Geng T, et al. Association of ultraprocessed food consumption with risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes in the UK Biobank: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2024; 120: 674–84.
- 195 Pu JY, Xu W, Zhu Q, et al. Prediagnosis ultra-processed food consumption and prognosis of patients with colorectal, lung, prostate, or breast cancer: a large prospective multicenter study. *Front Nutr* 2023; 10: 1258242.
- 196 Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al, and the Moli-sani Study Investigators. Ultraprocessed food consumption is associated with all-cause and cardiovascular mortality in participants with type 2 diabetes independent of diet quality: a prospective observational cohort study. *Am J Clin Nutr* 2023; 118: 627–36.
- 197 Bonaccio M, Costanzo S, Di Castelnuovo A, et al. Ultra-processed food intake and all-cause and cause-specific mortality in individuals with cardiovascular disease: the Moli-sani Study. *Eur Heart J* 2022; 43: 213–24.
- 198 Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 101–05.
- 199 Hu F. Obesity epidemiology. Oxford University Press, 2008.

- 200 Dicken SJ, Batterham RL. The role of diet quality in mediating the association between ultra-processed food intake, obesity and health-related outcomes: a review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2021; **14**: 23.
- 201 Braesco V, Souchon I, Sauvant P, et al. Ultra-processed foods: how functional is the NOVA system? *Eur J Clin Nutr* 2022; **76**: 1245–53.
- 202 Hutelin Z, Ahrens M, Baugh ME, Oster ME, Hanlon AL, DiFeliceantonio AG. Creation and validation of a NOVA scored picture set to evaluate ultra-processed foods. *Appetite* 2024; **198**: 107358.
- 203 Martinez-Steele E, Khandpur N, Batis C, et al. Best practices for applying the Nova food classification system. *Nat Food* 2023; **4**: 445–48.
- 204 Fangupo LJ, Haszard JJ, Leong C, Heath AM, Fleming EA, Taylor RW. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess energy intake from minimally processed and ultra-processed foods in young children. *Nutrients* 2019; **11**: 1290.
- 205 Oviedo-Solis CI, Monterrubio-Flores EA, Rodríguez-Ramírez S, Cediel G, Denova-Gutiérrez E, Barquera S. A semi-quantitative food frequency questionnaire has relative validity to identify groups of NOVA food classification system among Mexican adults. *Front Nutr* 2022; **9**: 737432.
- 206 Oviedo-Solis CI, Monterrubio-Flores EA, Cediel G, Denova-Gutiérrez E, Barquera S. Relative validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire to estimate dietary intake according to the NOVA classification in Mexican children and adolescents. *J Acad Nutr Diet* 2022; **122**: 1129–40.
- 207 Jung S, Park S, Kim JY. Comparison of dietary share of ultra-processed foods assessed with a FFQ against a 24-h dietary recall in adults: results from KNHANES 2016. *Public Health Nutr* 2022; **25**: 1–10.
- 208 Dinu M, Bonaccio M, Martini D, et al. Reproducibility and validity of a food-frequency questionnaire (NFFQ) to assess food consumption based on the NOVA classification in adults. *Int J Food Sci Nutr* 2021; **72**: 861–69.
- 209 Sarbagili-Shabat C, Zelber-Sagi S, Fliss Isakov N, Ron Y, Hirsch A, Maharshak N. Development and validation of processed foods questionnaire (PFQ) in adult inflammatory bowel diseases patients. *Eur J Clin Nutr* 2020; **74**: 1653–60.
- 210 Neri D, Gabe KT, Costa CDS, et al. A novel web-based 24-h dietary recall tool in line with the Nova food processing classification: description and evaluation. *Public Health Nutr* 2023; **26**: 1997–2004.
- 211 Louzada MLC, Souza TN, Frade E, Gabe KT, Patricio GA. QuestNova: innovation in assessing food consumption according to industrial processing. *Rev Saude Publica* 2024; **58**: 38.
- 212 Rodgman A, Perfetti TA. The chemical components of tobacco and tobacco smoke. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2009.
- 213 National Institutes of Health National Library of Medicine. Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the public health service. No. 1103. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964.
- 214 Schwingshackl L, Morze J, Hoffmann G. Mediterranean diet and health status: active ingredients and pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol* 2020; **177**: 1241–57.
- 215 Snow J. On the mode of communication of cholera, 2nd edn. John Churchill, 1855.
- 216 Wang P, Chen X, Na M, et al. Long-term consumption of ultraprocessed foods and prodromal features of Parkinson disease. *Neurology* 2025; **104**: e213562.
- 217 Mendoza K, Smith-Warner SA, Rossato SL, et al. Ultra-processed foods and cardiovascular disease: analysis of three large US prospective cohorts and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet Reg Health Am* 2024; **37**: 100859.
- 218 Canhada SL, Vigo A, Giatti L, et al. Associations of ultra-processed food intake with the incidence of cardiometabolic and mental health outcomes go beyond specific subgroup—the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Nutrients* 2024; **16**: 4291.
- 219 Monteiro CA, Steele EM, Cannon G. Impact of food ultra-processing on cardiometabolic health: definitions, evidence, and implications for dietary guidance. *J Am Heart Assoc* 2024; **13**: e035986.
- 220 Monteiro CA, Rezende LFM. Are all ultra-processed foods bad for health? *Lancet Reg Health Eur* 2024; **46**: 101106.
- 221 Gomes FS, Rezende LFM, Schlüssel M, Lawrence M, Machado P, Lane MM. Comment on Chen et al. Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes: three large prospective US cohort studies. *Diabetes Care* 2023; **46**: 1335–1344. *Diabetes Care* 2024; **47**: e22–23.
- 222 Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med* 2021; **290**: 549–66.
- 223 Lane MM, Gamage E, Du S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ* 2024; **384**: e077310.
- 224 Barbaresko J, Bröder J, Conrad J, Szczerba E, Lang A, Schlesinger S. Ultra-processed food consumption and human health: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2025; **65**: 1999–2007.
- 225 Dai S, Wellens J, Yang N, et al. Ultra-processed foods and human health: an umbrella review and updated meta-analyses of observational evidence. *Clin Nutr* 2024; **43**: 1386–94.
- 226 Nilson EAF, Delpino FM, Batis C, et al. Premature mortality attributable to ultraprocessed food consumption in 8 countries. *Am J Prev Med* 2025; **68**: 1091–99.
- 227 Dicken SJ, Jassil FC, Brown A, et al. Ultraprocessed or minimally processed diets following healthy dietary guidelines on weight and cardiometabolic health: a randomized, crossover trial. *Nat Med* 2025; published online Aug 4. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03842-0>.
- 228 Preston JM, Iversen J, Hufnagel A, et al. Effect of ultra-processed food consumption on male reproductive and metabolic health. *Cell Metab* 2025; published online Aug 28. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.08.004>.
- 229 Munafo MR, Davey Smith G. Robust research needs many lines of evidence. *Nature* 2018; **553**: 399–401.
- 230 Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; **58**: 295–300.