



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE

GABRIELA DOS SANTOS DE JESUS

**ADIPOSIDADE CORPORAL E APOLIPOPROTEÍNAS EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES: METANÁLISE DE ESTUDOS PROSPECTIVOS**

Salvador

2017

GABRIELA DOS SANTOS DE JESUS

**ADIPOSIDADE CORPORAL E APOLIPOPROTEÍNAS EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES: METANÁLISE DE ESTUDOS PROSPECTIVOS**

Dissertação apresentada sob a forma de artigo científico ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof. Dr^a Ana Marlúcia Oliveira Assis.

Co-orientadora: Prof. Dr^a Priscila Ribas de Farias Costa.

Salvador

2017

Ficha catalográfica fornecida pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA confeccionada pelo
autor

Jesus, Gabriela dos Santos de
Adiposidade corporal e apolipoproteínas em crianças e
adolescentes: metanálise de estudos prospectivos / Gabriela
dos Santos de Jesus. -- Salvador, 2017.
46 f.

Orientadora: Ana Marlúcia de Oliveira Assis.
Coorientadora: Priscila Ribas de Farias Costa.
Dissertação (Mestrado - Alimentos, Nutrição e Saúde) --
Universidade Federal da Bahia, Escola de Nutrição, 2017.

1. apolipoproteína. 2. metanálise. 3. obesity. 4. children.
5. Adolescent. I. Assis, Ana Marlúcia de Oliveira. II. Costa,
Priscila Ribas de Farias. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

GABRIELA DOS SANTOS DE JESUS

**EXCESSO DE ADIPOSIDADE CORPORAL E APOLIPOPROTEÍNAS EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES:**

METANÁLISE DE ESTUDOS PROSPECTIVOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde, Escola de Nutrição, da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em ____ de _____ de 2017.

Ana Marlúcia de Oliveira Assis – Orientadora _____

Doutora em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia

Universidade Federal da Bahia

Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira _____

Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

Universidade Federal da Bahia

Renata Alves Monteiro _____

Doutora em Psicologia Social, do Trabalho e das Organizações pela Universidade de Brasília

Universidade de Brasília

À memória de minha mãe

Delza, mãe querida, obrigada por ter me ensinado o amor e a resiliência. Continuei o mestrado por ti, continuarei o doutorado para que saibam que cada dia seu de trabalho e cada orientação me conduziu ao sucesso! Onde estiveres, sinta todo o meu amor e carinho. Te amo. Nossos sonhos não morrem!!!

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
MÉTODO	13
Identificação e seleção dos artigos	13
Estratégias de Pesquisa e Critérios de elegibilidade	13
Critérios de exclusão	14
Extração de dados.....	14
Avaliação do Risco de Viés	14
Avaliação da qualidade metodológica.....	15
Análise Estatística	15
RESULTADOS	16
Resultados da Revisão Sistemática	16
Seleção de Estudos	16
Características dos estudos.....	17
Risco de Viés.....	18
Avaliação da qualidade metodológica.....	18
Resultados da Metanálise	19
Heterogeneidade e meta-regressão	22
DISCUSSÃO	22
Aplicabilidade da evidência	24
Potenciais vieses no processo de revisão	24
Qualidade da evidência	24
REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE A – Termos de busca para revisão sistemática.	29
APÊNDICE B – Projeto de Pesquisa: Protocolo para metanálise.	31
INTRODUÇÃO	33
REVISAO DE LITERATURA	34
1.1 DCV na infância e adolescência	34
1.2 Excesso de adiposidade abdominal.....	35
1.3 Apolipoproteína B e doença cardiovascular	36
PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO	37

OBJETIVOS	37
MÉTODO	37
1.4 Critérios de elegibilidade dos estudos	37
1.5 Controle da qualidade metodológica	37
1.6 Bases de dados para identificação dos estudos	37
1.7 Seleção dos estudos	38
1.8 Extração dos dados	38
1.9 Análise e interpretação dos dados	38
1.10 Processo de solução para discordâncias entre os revisores na seleção dos artigos	38
1.11 Processamento dos dados	39
1.12 Aspectos Éticos	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXO A - Research Triangle Institute Item Bank.	42
ANEXO B - Nemcastle Ottawa.	45

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Adiposidade corporal e apolipoproteínas em crianças e adolescentes: metanálise de estudos prospectivos”. Esta revisão foi elaborada com intuito de colaborar com as evidências que sugerem a influência da adiposidade sobre as alterações dos valores séricos de apolipoproteínas A e B, que são importantes biomarcadores de risco cardiometabólico. Assim, para contribuir com esse conhecimento foi elaborada esta investigação com dados resultantes de artigos originais que avaliaram a influência do adiposidade sobre as alterações dos valores séricos de apolipoproteínas A e B. Espera-se contribuir com a construção de evidências que apontem a influência do adiposidade sobre as apolipoproteínas A e B, prover informações que subsidiem formulações de políticas públicas direcionadas à crianças e adolescentes.

RESUMO

JESUS, Gabriela dos Santos de. Adiposidade corporal e apolipoproteínas em crianças e adolescentes: metanálise de estudos prospectivos. 49 f. il. 2017. Dissertação (Mestrado) – Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

O excesso de peso é um problema mundial com crescente prevalência em crianças e adolescentes. É necessário investigar relação entre o excesso de adiposidade e marcadores de risco cardiometabólico (apolipoproteína B e A1) afim construir estratégias para o enfrentamento do risco cardiometabólico em crianças e adolescentes. Portanto, a finalidade deste trabalho foi investigar a influência do excesso de adiposidade sobre os níveis séricos de

apolipoproteína B e A1 em crianças e adolescentes. Para tanto foi realizada busca sistemática de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* nas bases PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Ovid e Science Direct para estudos de coorte que avaliaram relação entre excesso de adiposidade e apolipoproteínas A1 e B. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram avaliados quanto à qualidade metodológica usando a *Newcastle Ottawa* e risco de viés utilizando a ferramenta *Research Triangle Institute Item Bank* e aqueles com boa qualidade e baixo risco de viés foram analisados com metanálise; a medida sumária utilizada foi a diferença de média ponderada. Os resultados obtidos na revisão sistemática foram 8 estudos que preencheram os critérios de inclusão, contabilizando 15.835 indivíduos, com média de idade de 9 a 15,7 anos, o período de acompanhamento variando de 12 a 144 meses. Para a metanálise, foram inclusos 4 artigos, com total de 7.974 crianças e adolescentes. Todos os estudos foram considerados com baixo risco de viés e com alta qualidade metodológica segundo *Newcastle Ottawa (1999)*. Ao avaliar a influência do excesso de adiposidade sobre os valores séricos de Apo B, observou-se aumento médio de 4,94 mg/dL (IC 95%: 4,22 a 5,67 mg/dL) nos níveis deste marcador bioquímico em indivíduos com excesso de adiposidade. Para a Apo A1, identificou-se redução média de -8,13 mg/dL (IC 95%: - 9,09 a -7,17 mg/dL) nos níveis séricos de crianças e adolescentes com maior adiposidade corporal. A partir dos 10 anos de idade os valores séricos de ApoB e Apo A1 variaram segundo a idade. Para Apo B, os valores para indivíduos com excesso de adiposidade em maiores e menores de 10 anos respectivamente foram 10,60mg/dL [IC 95%: 7,47 a 13,73] e 4,62mg/dL [IC 95%: 3,88 a 5,37]. Para esta mesma faixa etária os valores de Apo A1, foram -10,43mg/dL [IC 95%: -14,35 a -6,51] e -7,99mg/dL [IC 95%: -8,98 a -6,99], respectivamente. Nossos achados sugerem que o excesso de adiposidade corporal influencia tanto na redução dos valores de Apo A1 quanto no aumento dos níveis de Apo B em crianças e adolescentes, sendo estas alterações mais relevantes entre os adolescentes. As crianças e adolescentes com maior excesso de adiposidade são mais susceptíveis a maior risco cardiometabólico, destacando a importância das estratégias intervencionistas nas fases mais precoces da vida. Considerando o baixo número de estudos identificados nesta metanálise, estudos longitudinais são necessários para avaliar o efeito da adiposidade sobre o perfil cardiometabólico em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Obesidade. Apolipoproteínas. Meta-análise;

ABSTRACT

JESUS, Gabriela dos Santos de. Excess body weight and apolipoproteins in children and adolescents: meta-analysis of prospective studies (Bahia, Brazil). 46 pp. ill. 2017. Master Dissertation – Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

Being overweight is a worldwide problem with increasing prevalence in children and adolescents. It is necessary to investigate the relationship between overweight and cardiometabolic risk markers (apolipoprotein B and A1) in order to develop strategies for coping with cardiometabolic risk in children and adolescents. Therefore, the purpose of this study was to investigate the influence of overweight on serum levels of apolipoprotein B and A1 in children and adolescents. A systematic search was conducted according to the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) in the PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Ovid and Science Direct databases for cohort studies that evaluated overweight and apolipoproteins A1 and B. The studies that met the inclusion criteria were assessed for methodological quality using Newcastle Ottawa and bias risk using the Research Triangle Institute Item Bank tool and those with good quality and low risk of bias were analyzed with meta-analysis; The summary measure used was the weighted mean difference. The results obtained in the systematic review were 8 studies that met the inclusion criteria, accounting for 15,835 individuals, with a mean age of 9 to 15.7 years, the follow-up period ranging from 12 to 144 months. For the meta-analysis, 4 articles were included, with a total of 7,974 children and adolescents. All studies were considered low risk of bias and with high methodological quality according to Newcastle Ottawa (1999). When evaluating the influence of excess weight on the serum levels of Apo B, an average increase of 4.94 mg / dL (95% CI: 4.22 to 5.67 mg / dL) was observed at the levels of this biochemical marker in Overweight individuals. For Apo A1, a mean reduction of -8.13 mg / dL (95% CI: -9.09 to -7.17 mg / dL) was observed in the serum levels of children and adolescents with higher body weight. From the age of 10 the serum values of ApoB and Apo A1 varied according to age. For Apo B, the values for individuals overweight in children under 10 years of age were respectively 10.60mg / dL [95% CI: 7.47 to 13.73] and 4.62mg / dL [95% CI: 3.88 to 5.37]. Apo A1 values were -10.43 mg / dL [95% CI: -14.35 to -6.51] and -7.99 mg / dL [95% CI: -8.98 a -6.99], respectively. Our findings suggest that excess body weight influences both the reduction of Apo A1 levels and the increase of Apo B levels in children and adolescents, and these changes are more relevant among adolescents. Children and adolescents with higher adiposity are more susceptible to

increased cardiometabolic risk, emphasizing the importance of interventionist strategies in the early stages of life. Considering the low number of studies identified in this meta-analysis, longitudinal studies are necessary to evaluate the effect of adiposity on the cardiometabolic profile in children and adolescents.

Keywords: Obesity. Apolipoproteins. Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

A prevalência crescente de excesso de adiposidade corporal em crianças e adolescentes é um problema de saúde em todo o mundo (RUITER, 2016; CÓRVALAN et al., 2010). É documentado o aumento da prevalência do sobrepeso e obesidade neste ciclo de vida não só em países de alta renda, mas também naqueles de média e baixa rendas (LOBSTEIN et al., 2015). Tal fenômeno na infância e adolescência tem impacto negativo na condição mental, física e social com consequências a curto e longo prazos, podendo persistir nas fases subsequentes da vida (SINGH, 2008). Segundo editorial da *The Lancet*, (2015) crianças e adolescentes obesos têm maior risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta a exemplo da obesidade, doença cardíaca, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral; ademais de problemas sociais e psicológicos, como a falta de autoestima e estigmatização. Assim, os esforços para enfrentamento da elevada ocorrência do excesso de adiposidade corporal entre crianças e adolescentes se justificam, principalmente, pela sua relação com o desenvolvimento, especialmente da doença cardiovascular (DCV) uma das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) responsáveis pela alta carga de morbidade em todo o mundo não só em adultos, mas também na infância e adolescência. O desenvolvimento da DCV é gradual, decorrente da interação de diversos fatores ambientais e de modo de vida (PALMEIRA et al., 2013; BAKER; OLSEN; SORENSEN, 2007). Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares são nomeados como fatores de risco cardiometabólicos (ADA, 2007), sendo eles o excesso de adiposidade, glicemia elevada, alterações lipídicas (colesterol LDL elevado, triglicérides altos, colesterol HDL baixo), pressão arterial elevada, tabagismo e inatividade física. Estes fatores podem persistir na infância e adolescência, se prolongando às fases subsequentes da vida (BAKER; OLSEN; SORENSEN, 2007). O resultado de revisão sistemática que incluiu 15 estudos de coorte, indicou que 40 a 55% das crianças e adolescentes permaneceram com elevação dos níveis de lipídeos séricos por 4 a 15 anos após o diagnóstico, sugerindo que o risco permaneceu em ciclos seguintes da vida (HANEY et al., 2007).

Diversos mecanismos metabólicos explicam a relação do excesso de tecido adiposo como fator de risco cardiometabólico. O excesso de adipócitos estimula células, citocinas e proteínas pró-inflamatórias a produzirem outras células inflamatórias, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF - α), que provocam inflamação promovendo disfunção endotelial. Além desta via, há ação das Apolipoproteínas B (ApoB) que se aderem às células endoteliais, favorecendo maior expressão de moléculas de adesão ao endotélio, e tais efeitos

têm resposta sobre formação de placas ateroscleróticas e outros eventos cardiovasculares (Figura 1) (CARVALHO, 2006; STEINBERBERGER, 2009; LIBBY, 2010; TEIXEIRA, 2014; VRIES, 2016).

As evidências indicam que o excesso de adiposidade se correlaciona fortemente com distúrbios no perfil lipídico e nas apolipoproteínas, como elevação dos níveis plasmáticos de ApoB e redução dos níveis de Apo A1 (SILVA, et al., 2005; CONCEIÇÃO-MACHADO, 2013). Este risco é mais acentuado para o número de partículas aterogênicas (ApoB) e não aterogênicas (Apo A1) elevado do que para a concentração isolada das frações de colesterol (FORTI; DIAMENT, 2007). A ApoB é o componente protéico dos quilomícrons (ApoB-48) e das lipoproteínas de baixa e intermediária densidade (ApoB-100). Essa última corresponde a aproximadamente 90% da LDL, que tem função de ligar as partículas de LDL aos receptores celulares específicos, permitindo a entrada de LDL nas células e a deposição de gordura. A ApoB é a principal proteína funcional para o transporte de colesterol para as células periféricas. Deste modo, o excesso de ApoB representa fator desencadeante para o processo aterogênico (FORTI; DIAMENT, 2007).

A Apo A1 é o maior componente protéico da lipoproteína de alta densidade (HDL), sendo responsável por estimular o transporte inverso de colesterol, removendo o excesso de colesterol a partir dos tecidos e redirecionando-o para o fígado, além das funções anti-inflamatórias e antioxidantes já reconhecidas (MARCOVINA; PACKARD 2006; SIERRA-JOHNSON et al., 2007). Quanto à ApoB, “cada partícula de lipoproteína aterogênica, a maioria das quais é LDL, contém uma molécula de ApoB. Logo, a avaliação da ApoB mede o número de partículas aterogênicas e o risco relaciona-se muito mais de perto à ApoB do que ao colesterol LDL” (BARTER et al., 2006).

Apesar das evidências sobre os efeitos das frações aterogênicas e anti-aterogênicas estarem bem estabelecidas em adultos, o conhecimento da influência do excesso de adiposidade sobre as alterações dos níveis das Apo A1 e ApoB em crianças e adolescentes ainda é incipiente. Diante disto, esta revisão sistemática e metanálise de estudos prospectivos teve como objetivo investigar a influência do excesso de adiposidade sobre os níveis séricos de ApoB e Apo A1 em crianças e adolescentes, com o intuito de contribuir com a construção de estratégias que proporcionem o controle e prevenção destes fatores de risco nestes grupos populacionais.

MÉTODO

Identificação e seleção dos artigos

Este é um estudo de revisão sistemática com metanálise, realizado de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, instrumento elaborado por Shamseer et al. (2015). Assim, procurou-se responder à questão sobre a influência do excesso de adiposidade corporal sobre os níveis séricos de ApoB e Apo A1 em crianças e adolescentes.

Estratégias de Pesquisa e Critérios de elegibilidade

Dois investigadores independentes identificaram os artigos nas bases de dados PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Ovid e Science Direct no período de 16 de dezembro de 2016 a 20 de julho de 2017 utilizando os descritores segundo o proposto no Medical Subject Headings (MESH): exposição (adiposidade corporal e termos correlatos: “obesity” OR “overweight” OR "Abdominal obesity" OR "Central obesity" OR "Waist circumference"), e o desfecho (níveis de apolipoproteína B e Apo A1 e 4 termos correlatos: Apolipoprotein OR ApoB OR "Apo B" OR "Apoprotein B"; ApoA OR "Apo A" OR "Apoprotein A) (APÊNDICE A). Os descritores foram combinados com operadores booleanos “or” e “and” em todas as bases de dados. A definição da estratégia de busca considerou a questão da investigação, estruturada pelo acrônimo Paciente, Exposição, Comparação e "Outcomes" (desfecho) (PECOS). Somente os termos para os componentes Exposição (E) e Desfecho (O) foram definidos, com a finalidade de evitar especificidade indesejada, restringindo estudos.

Os critérios de elegibilidade adotados para a inclusão do artigo no estudo foram: estudos originais conduzidos em humanos, com delineamento observacional prospectivo (estudos de coorte), que envolvessem crianças e adolescentes com idade entre 5 a 19 anos; que analisassem relação entre o excesso de adiposidade (representado pela média de IMC ou adiposidade rebote ou circunferência da cintura) e a média de ApoB e Apo A1.

Os estudos deveriam fornecer informações sobre a exposição e o desfecho, com a adoção da média como medida de ocorrência e do desvio padrão. Não foram estabelecidas restrições quanto ao ano, local e idioma de publicação. A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores com base nas informações contidas no título e resumo, adotando os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, os quais estavam disponíveis em ficha padronizada.

Os artigos cujos título e resumo não continham informações suficientes para realizar tal seleção, optou-se pela leitura do texto completo.

Em caso de discordâncias, um terceiro revisor foi chamado para reunião de consenso. Houve busca manual nas referências dos artigos selecionados com o intuito de identificar possíveis estudos não incluídos na busca eletrônica. Artigos duplicados foram removidos manualmente.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos artigos conduzidos com gestantes, lactantes, indivíduos portadores de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial e indivíduos que realizaram cirurgia bariátrica. Editoriais, comunicações, estudos de revisão, relatos de caso também foram excluídos. A literatura cinza (teses e dissertações) e estudos não publicados não foram incluídos. Os artigos que não informaram a média das concentrações de apo B e Apo A1 sérica e o desvio-padrão para participantes com e sem excesso de adiposidade, após contato com os autores e, não havendo resposta, optou-se pela exclusão dos artigos da metanálise.

Extração de dados

Dois revisores independentes revisaram todos os artigos elegíveis e todos aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra, sendo registrados em planilha padronizada os dados referentes a sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, tamanho total da amostra, média de idade e sexo dos participantes. Foram também registrados dados sobre a condição de presença ou ausência de excesso de adiposidade ao final do seguimento, além da média e desvio padrão da ApoB e Apo A1 séricas dos participantes com e sem excesso de adiposidade ao final do seguimento da coorte.

Avaliação do Risco de Viés

Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés de acordo com a ferramenta *Research Triangle Institute Item Bank* (RTI – Item bank) (ANEXO A), proposto por Viswanathan et al. (2012). Esta ferramenta contém 29 itens destinados a avaliação de viés em estudos observacionais (organizados em 11 domínios), dos quais seis deles foram aplicados neste estudo: Q1 - desenho do estudo; Q2 - critérios de inclusão e exclusão explícitos; Q3 - critérios de inclusão e exclusão com medidas válidas e confiáveis aferidas e não referidas pelos sujeitos; Q5 - igualdade da estratégia para o recrutamento de participantes entre os

grupos ou braços do estudo; Q6 - tamanho da amostra para caracterizar os integrantes do estudo não fosse estatisticamente significativa em nível de 5% ou mais; Q7 - nível de detalhe na descrição da exposição; e Q14 - exposições avaliadas usando medidas válidas e confiáveis aferidas em todos os indivíduos do estudo. Para todas as questões foram consideradas as respostas 1) sim, 2) não ou 3) não aplicável. O risco elevado de viés foi considerado quando o estudo teve dois ou mais pontos negativos ou não aplicáveis e o baixo risco de viés quando o artigo apresentava menos de dois pontos negativos ou não aplicáveis.

Avaliação da qualidade metodológica

Para avaliar a qualidade metodológica de cada artigo, foram utilizados os critérios propostos na escala *Newcaslte Ottawa* (WELLS et al., 1999) (ANEXO B), que consta de três domínios: 1. Seleção: neste domínio é identificada a representatividade da amostra, determinação da exposição e ausência de viés de seleção (o artigo pode ser pontuado com até 4 estrelas); 2. comparabilidade entre os grupos: o artigo pode ser pontuado com até 2 estrelas; 3. Desfecho: análise dos desfechos, comprovação da exposição, avaliação das perdas e adequação do tempo do seguimento (o artigo pode ser pontuado com até 3 estrelas), totalizando 9 estrelas. Para este trabalho, foi adotado o número de estrelas igual ou superior a seis para classificar artigo com boa qualidade metodológica, conforme sugerido por Bernardo (2008).

Análise Estatística

Os dados descritivos das variáveis desfecho (média e desvio padrão da ApoB e ApoA1) segundo a condição de ausência e presença de excesso de adiposidade corporal ao final do seguimento foram coletados e digitados em planilha do Excel®.

A medida sumária utilizada nesta metanálise foi a diferença da média ponderada (*Weightd Mean Difference - WMD*) da Apo B e Apo A1 entre indivíduos com e sem excesso de adiposidade corporal e seus respectivos intervalos de confiança (IC), apresentados em gráfico *forest plot*. A diferença da média ponderada é uma estatística padrão que mede a diferença absoluta do valor médio do desfecho entre os dois grupos. Pode ser usada como a estatística sumária em metanálise quando a medida do desfecho em todos os estudos é feita na mesma escala (HIGGINS; GREEN, 2011).

Para calcular a WMD global, utilizaram-se modelos de efeitos aleatórios, apropriados os estudos tem elevada heterogeneidade. A técnica estatística usada metanálises pode ser

representada por dois modelos: o modelo de efeitos fixos e o de efeitos aleatórios (SOUSA; RIBEIRO, 2009). “O modelo de efeito fixo pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais” (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010), ignorando a heterogeneidade entre os estudos. Já o modelo de efeitos aleatórios assume o pressuposto de que os estudos tiveram o mesmo objetivo, mas com condução diferente, formando amostra aleatória de população hipotética, portanto não há somente um valor que estime a medida de associação, mas uma distribuição de valores (BRASIL, 2014; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Sabe-se que a heterogeneidade é comum em estudos observacionais e influencia a medida de associação. Assim, o pressuposto da homogeneidade foi testado usando o teste Q-Cochran e a magnitude da heterogeneidade foi interpretada pelo percentual de variação entre os estudos considerados, medido com a estatística do I^2 (teste de inconsistência de Higgins). Um I^2 menor do que 50% é considerado como indicador de heterogeneidade moderada (HIGGINS et al., 2003). Em caso de elevada heterogeneidade (I^2 maior do que 50 %) utilizou-se a meta-regressão para avaliar a influência de possíveis variáveis sobre a medida sumária (WMD).

Considerando o pequeno número de estudos incluídos na metanálise, inferior a 10, a análise de viés de publicação por meio do teste de Egger e pelo *Funnel plot* não foi realizada. No entanto, devido busca abrangente, sensível e sem restrição quanto a idioma, pode existir controle do viés de publicação.

Para todas as análises, o valor de p menor que 5% foi adotado como estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico Stata for Mac versão 12 (*Stata Corp, College Station, TX, USA*) usando o comando *metan* para obter a WMD.

RESULTADOS

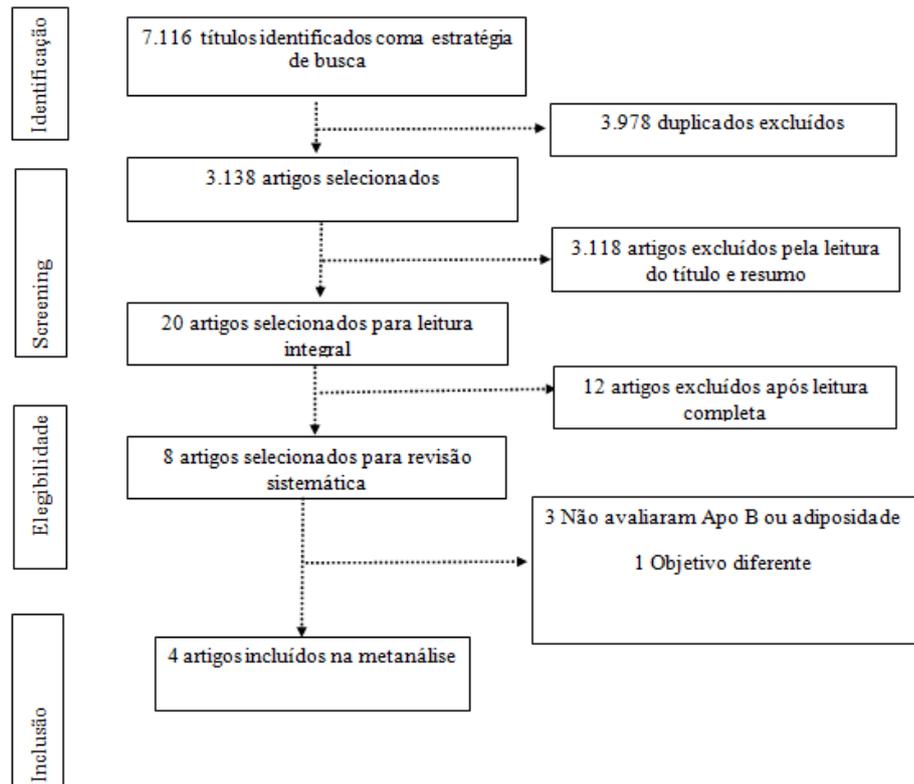
Resultados da Revisão Sistemática

Seleção de Estudos

Na busca sistemática dos estudos de interesse, foram identificados 7.116 artigos, dos quais 3.978 eram duplicados. Após leitura do título e resumo e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram excluídos 3.118 artigos. Assim, 20 artigos foram selecionados para leitura integral e, destes, 12 foram excluídos pelas seguintes razões: não apresentaram dados

da ApoB, ApoA1 segundo excesso de adiposidade (três estudos); amostra composta por indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis (hipertensão, diabetes, síndrome metabólica ou dislipidemia (nove estudos). No total, oito artigos foram eleitos para a revisão sistemática e quatro apresentaram todas as informações sobre a exposição e os desfechos, sendo, portanto, incluídos na metanálise.

Figura 1. Fluxograma revisão sistemática



Características dos estudos

As principais características dos oito estudos incluídos na revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. Quanto à origem, um estudo foi realizado no Japão, dois na Austrália, um nos Estados Unidos da América, dois na Inglaterra, um na Suécia e um no Canadá, publicados no período de 2001 a 2016. O tamanho da amostra variou de 59 a 7.589, crianças e adolescentes de ambos os sexos, totalizando 15.835 indivíduos, com média de idade de 9 a 15,7 anos. Todos os estudos avaliaram a relação entre indicadores de risco cardiovascular e excesso de adiposidade. O tempo mínimo de seguimento foi de 12 meses e o máximo de 144, sendo estes períodos suficientes para a ocorrência do fenômeno.

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor/Ano	Local	Média de Idade	Amostra por grupo de exposição		Amostra geral	Tempo de seguimento	Medida de adiposidade
			Com excesso de adiposidade	Sem excesso de adiposidade			
Benson et al./ 2012	EUA	12 anos	87	75	162	12 meses	IMC
Bogaert et al./ 2003	Austrália	8,6 anos	-	-	59	12 meses	IMC
Falascetti et al./ 2001	Inglaterra	9,9 anos	1.602	5.987	7.589	120 meses	IMC
Howe et al./ 2010	Inglaterra	9,9 anos	-	-	7.033	120 meses	DXA
Larsson et al./ 2010	Suécia	10 anos	29	115	144	120 meses	IMC
Mehta et al./ 2002	Austrália	15,7 anos	-	-	139	120 meses	IMC
Wilke et al./ 2016	Canadá	11,7 anos	218	412	630	48 meses	IMC e DXA
Yamazaki / 2008	Japão	12 anos	19	60	79	144 meses	Adiposidade rebote

Risco de Viés

Avaliando o risco de viés utilizando 6 questões (Q1, Q2, Q3, Q5, Q6 e Q14) do RTI – Item *bank*, todos os oito artigos foram considerados de baixo risco de viés. Todos adotaram desenho prospectivo (Q1), apresentaram parcialmente os critérios de inclusão e exclusão (Q2), aferidos com medidas válidas e fiáveis (Q3), com alto nível de detalhe na descrição da exposição (Q7), usando indicadores apropriados e medidas válidas e confiáveis para medi-la em todos os participantes do estudo (Q14). Dois dos artigos utilizaram a estratégia de recrutamento de participantes (Q5) entre os grupos e em outros 6 artigos este item não se aplicou por não haver separação por grupos. Somente o artigo de Bogaert et al. (2003) não declarou os critérios de exclusão (Q2).

Avaliação da qualidade metodológica

Dentre os oito estudos incluídos na revisão sistemática segundo avaliação pela escala Newcastle Ottawa, todos apresentaram boa qualidade metodológica alcançando oito (Bogaert et al., Howe et al. e Mehta et al.) e sete estrelas (Falascetti et al., Larsson et al., Benson et al., Wilke et al. e Yamazaki). A principal limitação observada nos estudos com pontuação sete foi a ausência na descrição dos fatores de controle do estudo no quesito comparabilidade das coortes. Os resultados estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos da revisão sistemática segundo *Newcastle Ottawa Scale (NOS)*, Salvador – 2017

Estudo	Seleção	Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise	Desfecho de cada estudo	Total de Estrelas
Benson et al. (2012)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Bogaert et al. (2003)	4 estrelas	1 estrela	3 estrelas	8
Falascetti et al. (2001)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Howe et al. (2010)	4 estrelas	1 estrela	3 estrelas	8
Larsson et al. (2010)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Mehta et al. (2002)	4 estrelas	1 estrela	3 estrelas	7
Wilke et al. (2016)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Yamazaki (2008)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7

SP - Sem Pontuação

Resultados da Metanálise

Esta metanálise incluiu 7.974 crianças e adolescentes e os resultados estão apresentados nas Figuras 2, 3, 4 e 5. Todos os 4 artigos primários (FALASCETTI et al., 2001; YAMAZAKI, 2008; LARSSON et al., 2010; BENSON et al., 2012) inclusos na metanálise avaliaram os níveis séricos de Apolipoproteína B e Apolipoproteína A de acordo com adiposidade corporal.

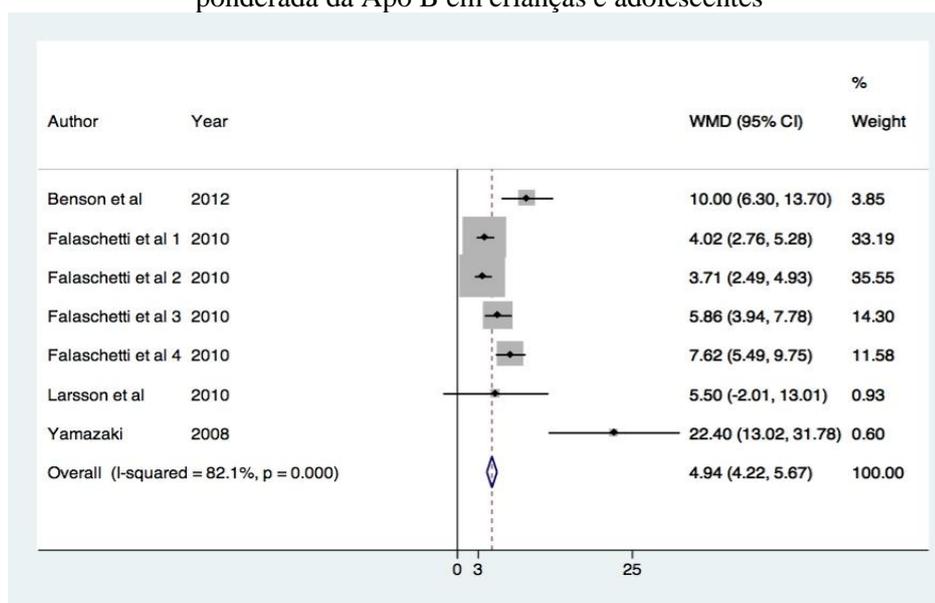
Ao avaliar a influência do excesso de adiposidade corporal sobre os valores séricos de ApoB, observou-se aumento médio de 4,94 mg/dL (IC 95%: 4,22 a 5,67 mg/dL) nos níveis deste marcador bioquímico em indivíduos com excesso de adiposidade corporal. Identificou-se redução média de -8,13 mg/dL (IC 95%: - 9,09 a -7,17 mg/dL) nos níveis séricos de ApoA1 em crianças e adolescentes com excesso de adiposidade corporal (Figuras 2 e 3). Estas variações nos valores séricos das apolipoproteínas são clinicamente importantes e indicam que crianças e adolescentes com excesso de adiposidade tendem a apresentar inadequado

perfil destes marcadores bioquímicos, o que pode predizer maior risco cardiovascular e comorbidades em ciclos mais avançados da vida.

Esta afirmativa pode ser corroborada pela análise de subgrupo, considerando a idade dos indivíduos acompanhados nos estudos incluídos nesta metanálise. Resultados descritos na Figura 4 indicam que o aumento médio nos valores séricos de ApoB em indivíduos com excesso de adiposidade corporal foi registrado por estudos conduzidos em população com idade maior ou igual a 10 anos (adolescentes) quando comparado com aqueles do que nos estudos que incluíram crianças menores de 10 anos (WMD 10,60mg/dL [IC 95%: 7,47 a 13,73] e 4,62mg/dL [IC 95%: 3,88 a 5,37], respectivamente).

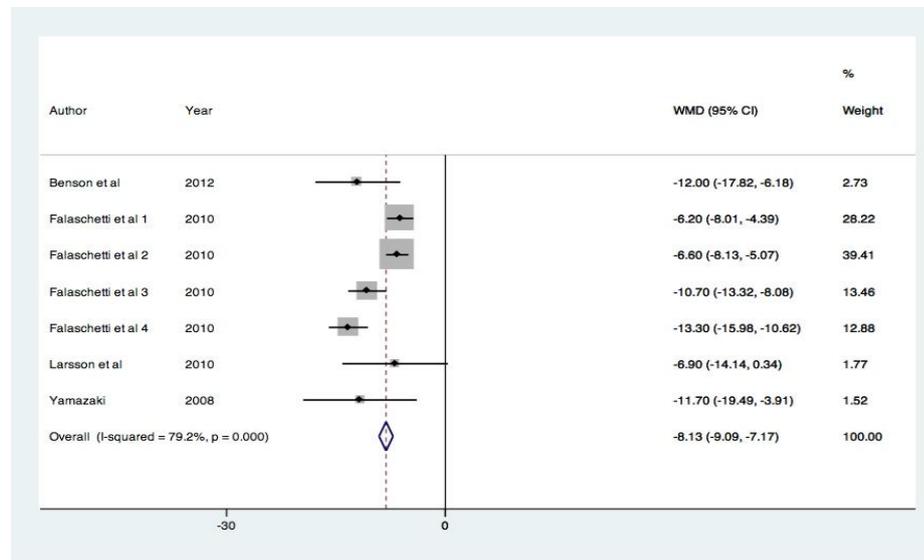
Também para a ApoA1, observou-se que o excesso de adiposidade corporal esteve associado à redução média dos valores séricos deste marcador bioquímico conforme registrado nos artigos incluindo adolescentes com idade maior ou igual a 10 anos (WMD igual a -10,43mg/dL [IC 95%: -14,35 a -6,51]) do que os informados nos estudos conduzidos com crianças com menos de 10 anos (WMD igual a -7,99mg/dL [IC 95%: -8,98 a -6,99]) (Figura 5). Estes resultados sugerem que em indivíduos com excesso de adiposidade corporal os valores séricos de ApoB aumentam com da idade enquanto aqueles referentes à ApoA reduzem.

Figura 2. Forest plot do impacto do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da Apo B em crianças e adolescentes



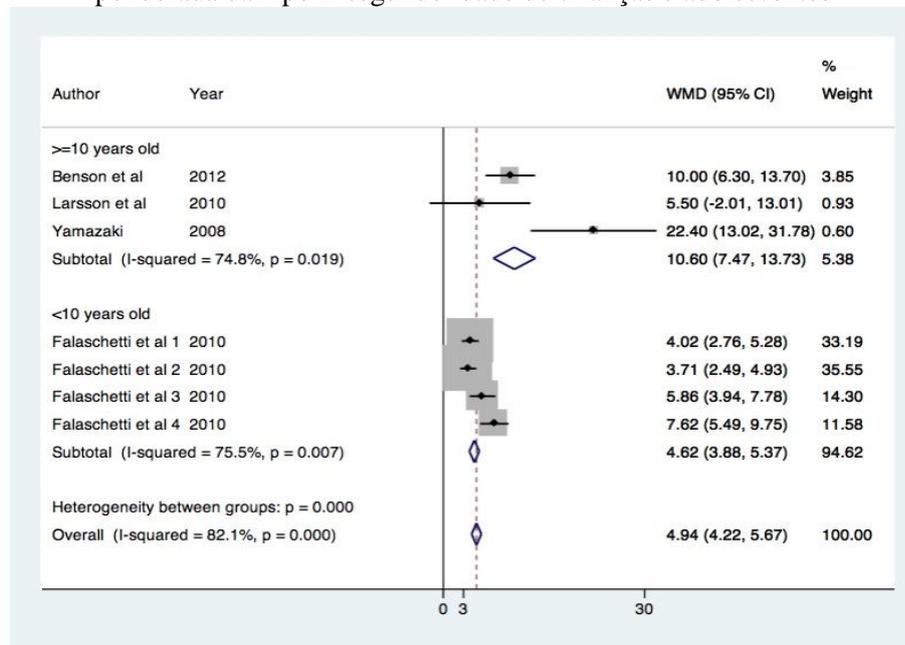
Falascetti et al 1 e 3: corresponde a meninos com sobrepeso e obesidade respectivamente. Falascetti et al 2 e 4: corresponde a meninas com sobrepeso e obesidade respectivamente.

Figura 3. Forest plot do impacto do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da Apo A1 em crianças e adolescentes



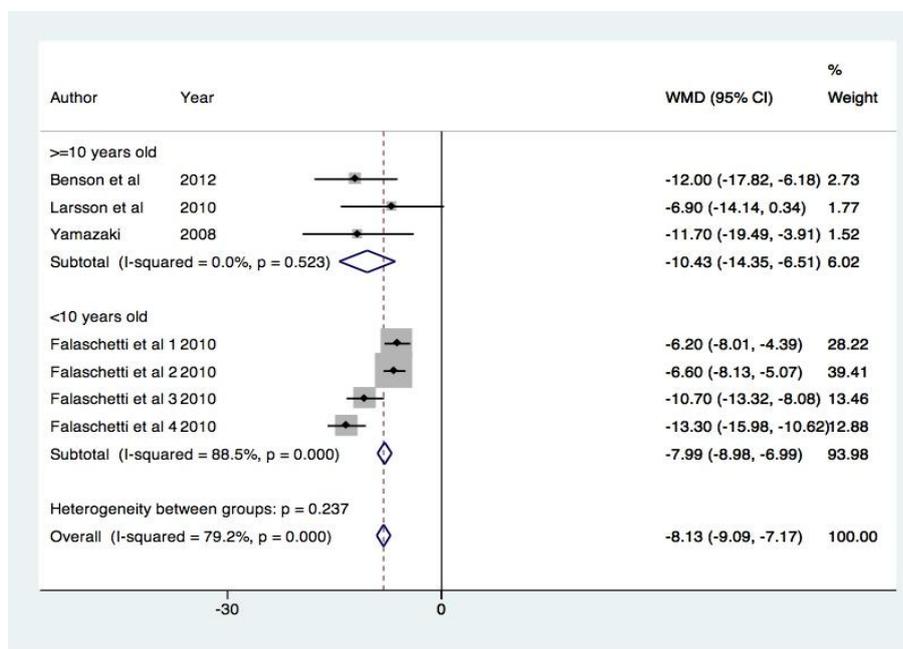
Falascchetti et al 1 e 3: corresponde a meninos com sobrepeso e obesidade respectivamente. Falascchetti et al 2 e 4: corresponde a meninas com sobrepeso e obesidade respectivamente.

Figura 4. Forest plot do impacto do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da Apo B segundo idade de crianças e adolescentes



Falascchetti et al 1 e 3: corresponde a meninos com sobrepeso e obesidade respectivamente. Falascchetti et al 2 e 4: corresponde a meninas com sobrepeso e obesidade respectivamente.

Figura 5. Forest plot do impacto do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da entre Apo A1 segundo idade de crianças e adolescentes



Falascchetti et al 1 e 3: corresponde a meninos com sobrepeso e obesidade respectivamente. Falascchetti et al 2 e 4: corresponde a meninas com sobrepeso e obesidade respectivamente.

Heterogeneidade e meta-regressão

Os estudos avaliados apresentaram elevada heterogeneidade, com teste de inconsistência (I^2) maior que 50%. As possíveis fontes de heterogeneidade foram investigadas por meio de modelo de meta-regressão, incluindo as variáveis: sexo (IC 95% -0,76 a 0,71), média de idade (IC 95% -2,06 a 1,71), IMC médio total (IC 95% -0,17 a 0,33) e tamanho amostral total do estudo (IC 95%: 0,12 a 0,36). Nenhuma dessas covariáveis explicou a elevada heterogeneidade entre os estudos (dados não apresentados em tabela).

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática com metanálise indicaram que crianças e adolescentes com excesso de adiposidade apresentam inadequado perfil dos marcadores bioquímicos ApoB e Apo A1, e, identificou-se ainda que essas alterações são mais acentuadas em adolescentes do que em crianças. Com base nas evidências disponíveis sobre o assunto deve-se considerar para este grupo populacional a probabilidade de maior risco cardiometabólico em ciclos posteriores da vida. Resultados de alguns estudos têm indicado associação entre o excesso de adiposidade corporal e o aumento de partículas aterogênicas e diminuição das não aterogênicas em crianças e adolescentes (SCHUSTEROVA, 2013;

WHITE, 2013). Tem sido registrado também média de ApoB mais elevada em crianças com sobrepeso e obesidade quando comparada àquela de crianças eutróficas (grupo controle) (SCHUSTEROVA, 2013). Neste mesmo estudo foi observada correlação positiva entre ApoB, espessura do tecido adiposo epicárdico e triglicerídeos séricos, indicando ser a ApoB um marcador cardiometabólico com forte correlação com perfil de gordura corporal.

A persistência e agravamento do risco da ApoB com o tempo, tem sido observada em indivíduos identificados com mais acentuado IMC/Idade e maior volume de gordura epicárdica. Os autores observaram que, esta associação tornou-se mais pronunciada 12 anos após a exposição, sugerindo que o risco do excesso de adiposidade tende a permanecer ao longo da vida (HARTIALA et al., 2015).

As apo A e B são importantes proteínas estruturais e funcionais das partículas de lipoproteínas HDL e VLDL/LDL, respectivamente. Essas proteínas são essenciais para a integridade destas partículas durante o processamento e para dirigir o seu destino metabólico. Quando há alteração da rota fisiológica, as partículas aterogênicas são direcionadas para órgãos e sistemas comprometendo as suas funções fisiológicas esperadas a exemplo do encaminhamento do colesterol VLDL/LDL para a parede da artéria, levando a comprometimento patológico, a exemplo do que ocorre com a etiologia da aterosclerose. O excesso de adiposidade corporal relaciona-se com elevada concentração sérica de ApoB, esta partícula é oxidada na parede do vaso, iniciando processo inflamatório com acúmulo local de macrófagos, envolvendo resíduos de LDL e ApoB no espaço subendotelial do vaso, culminando em disfunção endotelial, formação de ateromas e espessamento da parede vascular (MARCOVINA; PACKARD, 2006; SIERRA-JOHNSON et al., 2007).

As concentrações elevadas de ApoB e LDL estão associadas à aterosclerose e acidente vascular encefálico em adultos (FLAUZINO et al., 2014). Evidências recentes indicam que crianças e adolescentes com concentrações elevadas de ApoB e baixas de Apo A1 podem apresentar sinais patológicos de aterosclerose em idades mais precoces do que aqueles da mesma idade com concentrações normais destes parâmetros bioquímicos (PALMEIRA, 2013).

Evidências científicas destacam que a exposição a estes fatores de risco nos primeiros ciclos da vida pode contribuir para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares em períodos posteriores da vida (FERREIRA et al., 2011; HARTIALA et al., 2015).

Aplicabilidade da evidência

Sabe-se que as doenças cardiovasculares têm grande impacto na morbi-mortalidade da população, sendo portanto, eventos que demandam substancial investimento público com assistência à saúde. Ao determinar a relação robusta entre excesso de adiposidade e apolipoproteínas (indicadores de risco cardiometabólico), investigada neste estudo, os resultados podem ter implicações importantes do ponto de vista da formulação de políticas para a prevenção, rastreamento, detecção precoce de sujeitos em risco, favorecendo a construção de medidas de enfrentamento deste problema de saúde.

Potenciais vieses no processo de revisão

Esta investigação, embora bem desenhada, apresenta limitações inerentes aos estudos de metanálise, principalmente no que se refere à ausência de informações em algumas das investigações originais, referentes à variáveis que permitissem investigar a elevada heterogeneidade identificada entre os estudos. Neste estudo, foram investigadas a influência das variáveis: idade, sexo e tamanho da amostra na meta-regressão, uma vez que somente para estas haviam informações disponíveis em todos os estudos.

Além disso, o reduzido número de estudos que abordassem este objeto limitou a possibilidade de análise de risco de viés de publicação utilizando-se o *funnel plot*. No entanto, alguns autores questionam a real utilidade do *funnel plot*, para esta finalidade, considerando que a interpretação da sua assimetria é subjetiva, podendo levar a erros de interpretação sobre risco de viés de publicação. Soma-se a isto que algumas estimativas de efeito (OR ou diferenças de média, por exemplo) produzidas com o uso do *funnel plot* são naturalmente correlacionadas com seus erros padrões, podendo produzir assimetria espúria que pode ser confundida com viés de publicação (STERNE, 2004).

Muitos dos estudos identificados para esta metanálise tinham desenho transversal, sendo limitado para avaliar o fenômeno de interesse, que é naturalmente longitudinal. Estudos com desenho longitudinal, mas que dosaram ApoB e Apo A1 em um único momento, foram incluídos, justificando que em crianças menores de 9 anos essas alterações não eram clinicamente importantes (LARSSON, 2010), situação que pode levar à viés de seleção e subnotificação.

Qualidade da evidência

Foram incluídas evidências de 4 estudos com total de 7.974 crianças e adolescentes acompanhadas por 12 meses (BENSON et al., 2012), 120 meses (FALASCHETTI et al.,

2001; LARSSON, 2010) e 144 meses (YAMAZAKI, 2008), período suficiente para ocorrência do fenômeno com boa qualidade metodológica.

Apesar de algumas limitações, esta metanálise foi bem delineada, apoiando-se no uso de ferramentas adequadas para avaliação de risco de viés e para análise da qualidade metodológica dos estudos, bem como realização de análises estatísticas que permitiram investigar possíveis fontes de heterogeneidade (análise de subgrupo e meta-regressão). Com isso, nossos achados sugerem que os resultados observados não ocorreram por acaso sendo cientificamente plausíveis. Neste sentido, o excesso de adiposidade corporal influencia tanto na redução dos valores de Apo A1 quanto no aumento dos níveis de Apo B em crianças e adolescentes, sendo estas alterações ainda mais relevantes entre os adolescentes. E, ademais, o excesso de adiposidade se associa diretamente ao risco cardiometabólico que pode ser construído na infância e exercer seus mais nefastos efeitos ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

- BAKER, J.; OLSEN, L.; SORENSEN, T. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 23, p. 2329-2337, 2007.
- BARTER, P. et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, n. 3, p. 247-258, 2006.
- BENSON, M. et al. Lipoprotein Subfractions by Ion Mobility in Lean and Obese Children. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 6, p. 997-1003.e1, 2012.
- BERNARDO, W. M. A Revisão sistemática na prática clínica baseada em evidência. **FEMINA**. v. 6, n.36, p. 335-44, 2008.
- BOGAERT, N. et al. Food, activity and family—environmental vs biochemical predictors of weight gain in children. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 10, p. 1242-1249, 2003.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco prognóstico**. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.
- CARVALHO, M.; COLAÇO, A.; FORTES, Z. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.
- CONCEIÇÃO-MACHADO, M. et al. Hypertriglyceridemic Waist Phenotype: Association with Metabolic Abnormalities in Adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 1, p. 56-63, 2013.
- CORVALAN, C. et al. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 1, p. 166-174, 2009.
- DESPRÈS, J. Cardiovascular Disease Under the Influence of Excess Visceral Fat. Critical Pathways in Cardiology. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 6, n. 2, p. 51-59, 2007.
- FALASCHETTI, E. et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. **European Heart Journal**, v. 31, n. 24, p. 3063-3072, 2010.
- FERREIRA, I. et al. Carotid Stiffness in Young Adults: A Life-Course Analysis of its Early Determinants: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 54-61, 2011.
- FLAUZINO, T. et al. Polimorfismos genéticos associados ao metabolismo lipídico envolvidos na fisiopatologia do acidente vascular encefálico isquêmico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 35, n. 2, p. 163, 2014.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Apolipoproteínas B e A-I: fatores de risco cardiovascular?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 3, p. 276-282, 2007.

HANEY, E. et al. Screening and Treatment for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. **Pediatrics**, v. 120, n. 1, p. e189-e214, 2007.

HARTIALA, O. et al. Coronary heart disease risk factors, coronary artery calcification and epicardial fat volume in the Young Finns Study. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 11, p. 1256-1263, 2015.

HIGGINS J. P; GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1. 0 , **The Cochrane Collaboration**. 2011. Disponível em: <<http://handbookcochraneorgbr/>>. Acesso em 25 abr. 2016.

HIGGINS, J. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, 2003.

HOWE, L. et al. Are there socioeconomic inequalities in cardiovascular risk factors in childhood, and are they mediated by adiposity? Findings from a prospective cohort study. **International Journal of Obesity**, v. 34, n. 7, p. 1149-1159, 2010.

LARSSON, C.; HERNELL, O.; LIND, T. Moderately elevated body mass index is associated with metabolic variables and cardiovascular risk factors in Swedish children. **Acta Paediatrica**, v. 100, n. 1, p. 102-108, 2010.

LIBBY, P. et al. Inflammation in Atherosclerosis. **Circulation Journal**, v. 74, n. 2, p. 213-220, 2010.

LOBSTEIN, T. et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. **The Lancet**, v. 385, n. 9986, p. 2510-2520, 2015.

MARCOVINA, S.; PACKARD, C. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, n. 5, p. 437-446, 2006.

MEHTA, S. et al. Relationship between Measures of Fatness, Lipids and Ethnicity in a Cohort of Adolescent Boys. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 46, n. 5, p. 192-199, 2002.

PALMEIRA, A. et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, n. 4, p. 531-537, 2013.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. **Metanálise: um guia prático**. 2010. 54 f. TCC (Graduação) - Curso de Estatística, Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 3 mar. 2016.

RUITER, I. et al. Tendencia de la obesidad infantil y el bajo peso por año de nacimiento y edad en España, 1983-2011. **Revista Española de Cardiología**, 2017.

SCHUSTEROVA, I. et al. Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. **Pediatric Obesity**, v. 9, n. 1, p. 63-70, 2013.

SHAMSEER L. et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**. v. 2, n. 349. p. 7647, 2015.

SIERRA-JOHNSON, J. et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. **European Heart Journal**, v. 28, n. 21, p. 2637-2643, 2007.

SILVA, M. et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 5, 2005.

SINGH, A. et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. **Obesity Reviews**, v. 9, n. 5, p. 474-488, 2008.

SOUSA, M.; RIBEIRO, A. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 2009.

STEINBERGER, J. et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, v. 119, n. 4, p. 628-647, 2009.

STERNE JAC, Harbord RM. Funnel plots in meta-analysis. **The Stata Journal** v. 4, n. 2, p. 127-141, 2004.

TEIXEIRA, B. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108-115, 2014.

THE LANCET. Managing the tide of childhood obesity. **The Lancet**, v. 385, n. 9986, p. 2434, 2015.

TWIG, G. et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 25, p. 2430-2440, 2016.

VRIES, M. et al. Leucocyte-bound apolipoprotein B in the circulation is inversely associated with the presence of clinical and subclinical atherosclerosis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 46, n. 8, p. 690-697, 2016.

WHITE, J.; JAGO, R. Fat distribution, physical activity and cardiovascular risk among adolescent girls. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 23, n. 3, p. 189-195, 2013.

WILKE, M. et al. Adiposity in Children and CVD Risk: ApoB48 Has a Stronger Association With Central Fat Than Classic Lipid Markers. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 7, p. 2915-2922, 2016.

YAMAZAKI, Y. Relation of Adiposity Rebound age to Serum Small Dense Low-density Lipoprotei inn Young Childhood. **Dokkyo Journal of Medical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 7-12, 2008.

APÊNDICE A – Termos de busca para revisão sistemática.

TERMOS	
obesity	
"Apolipoprotein B" <i>and obesity and cohort</i>	"Apolipoprotein A" <i>and obesity and cohort</i>
"Apo B" <i>and obesity and cohort</i>	"Apo A" <i>and obesity and cohort</i>
Apo-B <i>and obesity and cohort</i>	Apo-A <i>and obesity and cohort</i>
ApoB <i>and obesity and cohort</i>	ApoA <i>and obesity and cohort</i>
"Apoprotein B" <i>and obesity and cohort</i>	"Apoprotein A" <i>and obesity and cohort</i>
abdominal obesity	
"Apolipoprotein B" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>	"Apolipoprotein A" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>
"Apo B" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>	"Apo A" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>
"Apo-B" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>	"Apo-A" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>
"ApoB" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>	"ApoA" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>
"Apoprotein B" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>	"Apoprotein A" <i>and "abdominal obesity" and cohort</i>
subcutaneous fat	
"Apolipoprotein B" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>	"Apolipoprotein A" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>
"Apo B" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>	"Apo A" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>
"Apo-B" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>	"Apo-A" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>
"ApoB" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>	"ApoA" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>
"Apoprotein B" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>	"Apoprotein A" <i>and "subcutaneous fat" and cohort</i>
intra abdominal fat	
"Apolipoprotein B" <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>	"Apolipoprotein A" <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>
Apo B <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>	Apo A <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>
"Apo-B" <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>	"Apo-A" <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>
ApoB <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>	ApoA <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>
"apoprotein b" <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>	"Apoprotein A" <i>and "intra abdominal fat" and cohort</i>
waist circumference	
"Apolipoprotein B" <i>and "waist circumference" and cohort</i>	"Apolipoprotein A" <i>and "waist circumference" and cohort</i>
Apo B <i>and "waist circumference" and cohort</i>	Apo A <i>and "waist circumference" and cohort</i>
"Apo-B" <i>and "waist circumference" and cohort</i>	"Apo-A" <i>and "waist circumference" and cohort</i>
ApoB <i>and "waist circumference" and cohort</i>	ApoA <i>and "waist circumference" and cohort</i>
"Apoprotein B" <i>and "waist circumference" and cohort</i>	"Apoprotein A" <i>and "waist circumference" and cohort</i>

central obesity	
"Apolipoprotein B" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort	"Apolipoprotein A" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort
Apo B" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort	Apo A" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort
"Apo-B" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort	"Apo-A" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort
ApoB <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort	ApoA <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort
"Apoprotein B" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort	"Apoprotein A" <i>and</i> "central obesity" <i>and</i> cohort
visceral obesity	
"Apolipoprotein B" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort	"Apolipoprotein A" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort
Apo B" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort	Apo A" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort
"Apo-B" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort	"Apo-A" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort
ApoB <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort	ApoA <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort
"Apoprotein B" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort	"Apoprotein A" <i>and</i> "visceral obesity" <i>and</i> cohort
subcutaneous adipose tissue	
"Apolipoprotein B" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort	"Apolipoprotein A" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort
Apo B" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort	Apo A" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort
"Apo-B" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort	"Apo-A" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort
ApoB <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort	ApoA <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort
"Apoprotein B" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort	"Apoprotein A" <i>and</i> "subcutaneous adipose tissue" <i>and</i> cohort
intra abdominal adipose tissue	
"Apolipoprotein B" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort	"Apolipoprotein A" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort
Apo B" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort	Apo A" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort
"Apo-B" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort	"Apo-A" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort
ApoB <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort	ApoA <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort
"Apoprotein B" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort	"Apoprotein A" <i>and</i> "intra abdominal adipose tissue" <i>and</i> cohort
retroperitoneal fat	
"Apolipoprotein B" <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort	"Apolipoprotein A" <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort
Apo B" <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort	Apo A" <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort
"Apo-B" <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort	"Apo-A" <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort
ApoB <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort	ApoA <i>and</i> "retroperitoneal fat" <i>and</i> cohort

APÊNDICE B – Projeto de Pesquisa: Protocolo para metanálise.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

ESCOLA DE NUTRIÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE

PROJETO DE DISSERTAÇÃO:

**EXCESSO DE ADIPOSIDADE CORPORAL E APOLIPOPROTEÍNAS: UMA
METANALISE DE ESTUDOS PROSPECTIVOS**

Salvador

2016

GABRIELA DOS SANTOS DE JESUS

PROJETO DE DISSERTAÇÃO:

EXCESSO DE ADIPOSIDADE CORPORAL E APOLIPOPROTEÍNAS: UMA
METANALISE DE ESTUDOS PROSPECTIVOS

Projeto de dissertação
apresentado ao Programa de
pós-graduação em Alimentos,
Nutrição e Saúde como pré-
requisito para obtenção do grau
de mestre.

Salvador

2016

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	33
2. REVISAO DE LITERATURA	34
2.1 DCV na adolescência.....	34
2.2 Excesso de adiposidade abdominal.....	35
2.3 Apolipoproteína B e doença cardiovascular	36
3. PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO.....	377
4. OBJETIVOS.....	377
5. MÉTODO.....	37
5.1 Critérios de elegibilidade dos estudos	37
5.2 Controle da qualidade metodológica	37
5.3 Bases de dados para identificação dos estudos	37
5.4 Seleção dos estudos	388
5.5 Extração dos dados	38
5.6 Análise e interpretação dos dados.....	38
5.7 Processo de solução para discordâncias entre os revisores na seleção dos artigos	38
5.8 Processamento dos dados.....	399
5.9 Aspectos Éticos.....	39
6. REFERÊNCIAS	4040
ANEXOS.....	42

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de morte no Brasil, comprometem a saúde dos indivíduos e geram maior custo referente às internações hospitalares no sistema único de saúde (SCHMIDT, 2011; FERNANDES, 2009; SBC, 2010), o que demonstra sua dimensão como importante problema de saúde pública. O desenvolvimento da DCV é gradual, decorrente da interação de diversos fatores ambientais e de estilo de vida que podem ter gênese na infância e adolescência se prolongando para as fases da vida subsequentes (PALMEIRA et al., 2013; BAKER; OLSEN; SORENSEN, 2007). Segundo revisão sistemática realizada por Haney et al. (2007), o resultado da avaliação de 23 estudos de coorte foi que 40 a 55% das crianças e adolescentes com elevação dos níveis de lipídeos, permaneceriam com tal alteração 4 a 15 anos após. Dada a magnitude do problema, estudos que investiguem marcadores de risco cardiovascular se fazem pertinentes ao contribuir para melhor compreensão do fenômeno.

Dentre os marcadores de risco cardiovascular, destaca-se o excesso de peso, sobretudo na região abdominal e anormalidades lipídicas, a citar a elevação de Apo B e partículas pequenas e densas de LDL-c, ambos são potenciais preditores de risco cardiometabólico.

Na mesma direção, diversos estudos indicam que o excesso de peso e de gordura abdominal como importantes fatores no desenvolvimento deste problema de origem multifatorial (DEPRÉS, 2007; PASCOT, 2001; FARIA et al., 2001; PELEGRINI, 2011). Em que o excesso de gordura abdominal correlaciona-se fortemente com desordens no perfil lipídico e nas apolipoproteínas, como elevação dos níveis plasmáticos de LDL-C, da apolipoproteína B (APO B), e de partículas pequenas e densas de LDL-c, esta última com perfil aterogênico decorrente da maior oxidação, sendo, portanto mais aterogênica (SILVA; VEIGA; RAMALHO, 2007; CONCEIÇÃO-MACHADO, 2013).

Nesse contexto, é dada a importância de identificar o grau de contribuição de cada fator e indicador para ocorrência do problema, com intuito de direcionar o desenvolvimento de estratégias para enfrentamento deste problema mundial de saúde pública.

REVISAO DE LITERATURA

1.1 DCV na infância e adolescência

Desequilíbrios nos modos de viver promovem descompassos que impactam diretamente na dimensão biológica da determinação da saúde e favorecem a ocorrência de doenças. Nesta esfera, os descompassos relacionados ao sedentarismo, consumo alimentar desbalanceado, etilismo, estresse e tabagismo. Tais fatores e indicadores se correlacionam ainda com o excesso de peso e/ou excesso de adiposidade abdominal que predispõem ao maior risco de desordens metabólicas e ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV).

Condições ambientais, sociais e culturais têm favorecido a exposição precoce de crianças e adolescentes a fatores e indicadores de risco para doenças cardiovasculares. Os hábitos comuns a essa faixa etária como alimentação inadequada, com excesso de gorduras saturadas, carboidratos refinados, excesso de sódio e baixa ingestão de fibras, sedentarismo, tabagismo e etilismo os tornam susceptíveis à obesidade, hipertensão arterial, resistência insulínica estando integrados ou não para ocorrência de DCV (MARTINS, 2013; MOLINA, 2003).

Adicionalmente aos fatores e indicadores já citados, o excesso de peso e obesidade abdominal visceral tem sido cada vez mais prevalente nesse grupo etário 15,3% e 11,3% respectivamente (CONCEIÇÃO-MACHADO et al., 2013). Estudos epidemiológicos têm relatado tais fenômenos como fatores de risco para DCV, e esta prevalência demonstra que o problema tem avançado nessa faixa etária, aumentando a preocupação com enfrentamento deste problema.

Considerando-se que a exposição precoce aos indicadores de risco associados à DCV aumenta a possibilidade de ocorrência desta na vida adulta, é necessário identificar o quanto antes esse panorama entre diversas faixas etárias, principalmente em adolescentes por ser a fase de transição para vida adulta, em que são aprendidos e iniciados alguns hábitos que podem ou não continuar na fase seguinte.

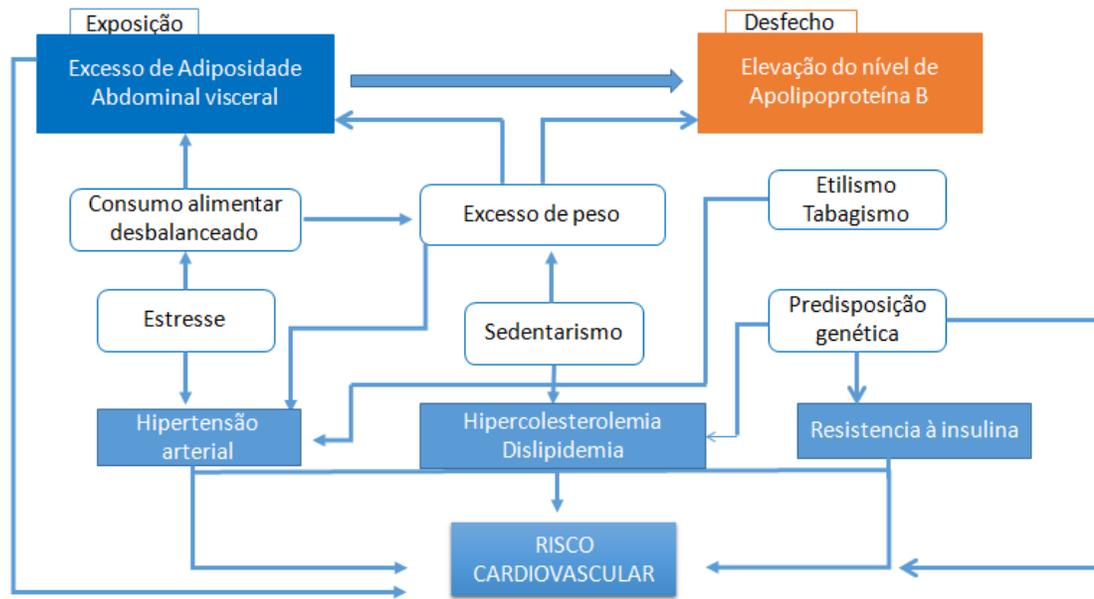


Figura 1. Modelo teórico.

1.2 Excesso de adiposidade abdominal

O excesso de gordura abdominal é considerado individualmente fator de risco para doença cardiovascular (PINHO et al., 2013; LEMIEUX et al., 2000), sendo mais fortemente correlacionado com o risco cardiovascular que o excesso de peso corporal total (DEPRÉS, 2007; PASCOT, 2001). Tal anormalidade é consequência de diversos fatores, dentre eles o consumo alimentar desbalanceado e inatividade física que podem estar inter-relacionados, ou não, para ocorrência do fenômeno.

De acordo com Junior (2005), a obesidade central favorece a elevação da pressão arterial devido pressão que a gordura exerce na região intra-abdominal e intrarrenal promovendo redução do fluxo sanguíneo na medula renal e aumento da reabsorção de sódio. Ainda à luz deste autor, tal fenômeno geralmente acompanha resistência à insulina e hiperinsulinemia que favorecem os mecanismos de descompensação cardíaca por meio da atividade do sistema nervoso simpático, que promove vasoconstrição, elevação da frequência cardíaca e por estímulo direto dos receptores α -adrenérgicos do aparelho justaglomerular aumentam a secreção de renina e aldosterona.

A obesidade central se relaciona ainda com outras alterações metabólicas no indivíduo, como hiperinsulinemia, diabetes, formação de placas ateroscleróticas (FARIA et al., 2008),

elevados níveis de apolipoproteína B, maior concentração de triglicérides (TG) e partículas pequenas e densas de colesterol LDL (LEMIEUX et al., 2000). Neste estudo de Lemieux et al. (2000) evidenciou-se que a gordura abdominal (relacionada com Apo B) e o nível de TG (relacionado com partículas pequenas e densas de LDL) são dois indicadores que associados predizem risco cardiovascular, em especial a tríade metabólica aterogênica e doença arterial coronariana.

Deprés (2007) afirma que a massa de tecido abdominal visceral aumentada produz citocinas pró-inflamatórias, que se relacionam com aterosclerose prematura e maior risco de síndrome coronariana aguda.

1.3 Apolipoproteína B e doença cardiovascular

Diversas alterações no metabolismo lipídico são responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular, dentre elas, é possível citar o caminho que a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) percorre resultando em maior nível de LDL, que é mais agressiva ao endotélio (ALBUQUERQUE, 2014). Sabe-se ainda que o risco se relaciona mais fortemente ao número de partículas aterogênicas circulantes do que com o nível de colesterol contido nas frações lipoprotéicas (FORTI; JAYME, 2007).

A Apolipoproteína B é o componente proteico dos quilomícrons (Apo B-48) e das lipoproteínas de baixa e intermediária densidade (Apo B-100), essa última é principal componente do LDL, com função “essencial para ligação das partículas de LDL aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDL nas células, logo, excesso de apo B representa fator desencadeante para o processo aterogênico” (FORTI; DIAMENT, 2007). A apo B é partícula aterogênica, por isso seu potencial preditor de risco cardiovascular. Segundo Sniderman (2005) a doença cardiovascular, a citar, a aterosclerose é consequência da interação biológica de múltiplos fatores e não somente empilhamento de colesterol. É desfecho do aprisionamento de partícula aterogênica dentro da parede do vaso. A resposta inflamatória consequente da lesão endotelial, oxidação de tais partículas aterogênicas e ação dos macrófagos culminam no fenômeno aterosclerótico.

PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Qual influência do excesso de peso sobre apolipoproteína B e A1 em crianças e adolescentes?

OBJETIVOS

4.1 Geral

Identificar influência do excesso de peso sobre apolipoproteína B e A1 em crianças e adolescentes.

MÉTODO

Será realizada revisão sistemática de estudos com dois revisores independentes.

1.4 Critérios de elegibilidade dos estudos

Periódicos cujo desenho de estudo seja de coorte, tenham sido publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, com texto completo disponível, utilizando os descritores em português e inglês: variável desfecho (apolipoproteína B) e de exposição (adiposidade abdominal), assim como as variações destes nomes (apolipoproteína, apolipoproteins B ou Apo B, apolipoproteins A1 ou Apo A1 obesity, subcutaneous fat, abdominal fat, intra-abdominal fat, waist circumference, abdominal obesity), adolescent, teenager, cohort studies, longitudinal studies e prospective studies apareçam no título, palavras-chave ou resumo.

1.5 Controle da qualidade metodológica

Para avaliação do risco de viés será utilizado o Research Triangle Institute Item Bank (RTI) classificado os estudos em baixo, moderado e alto risco de viés ou viés.

1.6 Bases de dados para identificação dos estudos

Será realizada busca eletrônica de artigos que obedecem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, ocorrerá entre março e abril de 2016 no PUBMED, LILACS, OVID, EMBASE, WEB OF SCIENCE e SCIENCE DIRECT. Artigos encontrados em duplicatas serão excluídos manualmente pelos pesquisadores.

1.7 Seleção dos estudos

A busca de estudos será realizada às cegas por dois revisores seguindo o mesmo protocolo de pesquisa. Entre as publicações identificadas pelos critérios de busca serão selecionados estudos pela leitura do título, na fase 2, serão lidos os resumos e dentre os selecionados, realizar-se-á leitura integral do texto, e estes irão compor a metanálise de acordo com a qualidade metodológica e possibilidade de extração dos dados.

Estudos que utilizarem outras análises clínicas e bioquímicas além da apolipoproteína B e A1 também serão incluídos, desde que a ApoB e Apo A1 esteja entre as variáveis desfecho.

As listas de referências das publicações selecionadas também serão checadas com intuito de identificar mais estudos.

1.8 Extração dos dados

Os dados serão extraídos pelos dois revisores e inseridos em planilha do programa excel da Microsoft office®, ficha padrão. Serão extraídos os seguintes dados: autores, local de publicação, ano, título, objetivos, variáveis, tipos de análises estatísticas, resultados e conclusões principais.

1.9 Análise e interpretação dos dados

O módulo do pacote estatístico Stata será utilizado para as análises estatísticas. Serão descritas as variáveis e os estudos agrupados de acordo com as similaridades metodológicas. Desfechos dos estudos serão sumarizados com medida de efeito.

Será realizada meta regressão se forem selecionados 10 estudos para a metanálise Os dados serão apresentados no gráfico floresta.

1.10 Processo de solução para discordâncias entre os revisores na seleção dos artigos

Em caso de discordância será consultado terceiro revisor que emitirá parecer.

1.11 Processamento dos dados

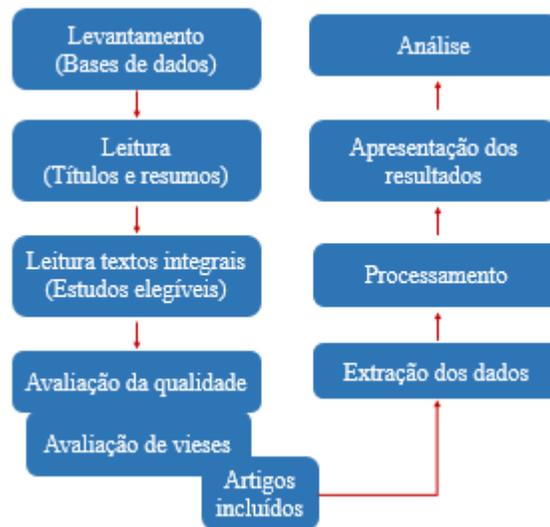


Figura 2. Fluxograma das etapas da revisão sistemática

1.12 Aspectos Éticos

Este estudo não envolverá coleta direta de dados de seres humanos, dados confidenciais, institucionais ou pessoais. Serão utilizadas informações de estudos publicados em bases de dados eletrônicas. Assim, este projeto não precisará ser submetido ao Comitê de Ética da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia pois se trata de revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. G. e OLIVEIRA, L. G. **Principais consequências em longo prazo relacionadas ao consumo moderado de álcool.** 2009. Disponível em < <http://www.cisa.org.br/UserFiles/File/alcoolesuasconsequencias-pt-cap2.pdf> >. Acesso em: 23 out. 2015.
- BAKER, Jennifer L.; OLSEN, Lina.W; Sorensen, Thorkild I A. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n 23, p. 2329-37, 2007. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa072515>>. Acesso em: jan 2016.
- CONCEIÇÃO-MACHADO, M. E. P. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. Rio de Janeiro. **J Pediatría**; v. 89, n.1, p. 56–63, 2013.
- DEPRÉS, J. P. Cardiovascular Disease Under the Influence of Excess Visceral Fat. **Critical Pathways in Cardiology**. Canadá. V. 6, n. 2, 2007.
- FARIA, E. R. FRANCESCHINI, S. C. C. PELUZIO, M. C. G. SANT'ANA, L. F. R. PRIORE, S. E. Correlação entre Variáveis de Composição Corporal e Metabólica em Adolescentes do Sexo Feminino. Viçosa. **Arq Bras Cardiol**; v. 93 n. 2, p. 119-127, 2009.
- FERNANDES, A. C. GAZZINELLI, A. VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Associação entre medidas de adiposidade, variáveis demográficas e bioquímicas com os níveis séricos de proteína C-reativa em população rural. **Archivos latinoamericanos de nutrición**. V. 59 n. 1, 2009.
- FORNÉS, N. S. MARTINS, I. S. VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. e LATORRE, M. R. D. O. Escores de consumo alimentar e níveis lipêmicos em população de São Paulo, Brasil. São Paulo. **Rev Saúde Pública** v. 36 n. 1, 2002.
- FORTI, Neusa; DIAMENT, Jayme. Apolipoproteínas B e A-I: Fatores de risco cardiovascular? **Rev Assoc Med Bras**, v. 53, p. 276-282, 2007.
- HANEY, Elizabeth M. et al. Screening and Treatment for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. **Pediatrics** v. 120, n.1, 2007.
- JUNIOR, H. M. TOLEDO, J. C. Y. GIRIOGI, S. U. BARBOSA, L. A. S. Hipertensão arterial refratária e de difícil controle. São Paulo. **Rev. Hipertensao**, v. 8, n. 2. 2005.

LEMIEUX, I. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapo-lipoprotein B; small, dense LDL) in men? **Circulation**. v. 102, p. 179-84, 2000

NICKLAS, Barbara J., et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. **J Am Geriatr Soc.**, v. 54, n. 3, p. 413-20. 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2005.00624.x/abstract>>. Acesso em jan 2016.

PALMEIRA, Astrid Camelo et al. Lipoproteína (a) e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes. **Rev Paul Pediatr**, v. 31, n. 4, p. 531-7, 2013.

PASCOT, A. LEMIEUX, I. PRUD'HOMME, D. TREMBLAY, A. NADEAU, A. COUILLARD, C. BERGERON, J. LAMARCHE, B. DESPRE'S, J. P. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. **J Lipid Res**, v. 42, p. 2007-14. 2001.

PELEGRINI Andreia. Prevalência de fatores de risco cardiovasculares em adolescentes e associação da lipemia sérica com a variabilidade nos Polimorfismos dos genes Apo A5 e Apo B, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes e pais. 138 fl. Tese. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

SBC; SBH; SBN. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, p. I-III, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001700001&nrm=iso>.

SCHMIDT, M. I. et al. **Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais**. 2011. Disponível em: <<http://www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/pdf/brazilpor41.pdf>>. Acesso em: out. 2014.

SILVA, M. A. M. RIVERA, I. R. FERRAZ, M. R. T. M. PINHEIRO, A. J. T. ALVES, S. W. S. MOURA, A. A. CARVALHO, A. C. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. **Arq Bras Cardiol**; v. 84, n. 5, p. 387-92, 2005.

SNIDERMAN, Allan D. Apolipoprotein B Versus Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol : And the Winner Is. **Circulation**. v. 112, p. 3366-3368. 2005.

ANEXO A - Research Triangle Institute Item Bank.

Retrospective/Prospective

1. **Is the study design prospective, retrospective, or mixed?** *[Abstractor: Prospective design requires that the outcome has not occurred at the time the study is initiated and information is collected over time to assess relationships with the outcome (and includes nested case-control studies). Mixed design includes case-control or cohort studies in which one group is studied prospectively and the other retrospectively. A retrospective design analyzes data from past records. The question is not applicable to cross-sectional studies.]*

Prospective

Mixed

Retrospective.....

Cannot determine/not applicable.....

Explanation for rating:

Inclusion/Exclusion Criteria

2. **Are critical inclusion/exclusion criteria clearly stated (does not require the reader to infer)?** *[Principal Investigator (PI): Provide direction to abstractors by listing individual criteria of a priori significance and minimal requirements for criteria to be considered “clearly stated.” Include this question to identify specific inclusion/exclusion criteria that should be consistently recorded across studies] [Abstractor: Use “Partially” if only some criteria are stated or if some criteria are not clearly stated (corresponding to directions provided by the PI). Note that studies may describe inclusion criteria alone (i.e., include x), exclusion criteria (i.e., do not include x), or a combination of inclusion and exclusion criteria.]*

PI:

Yes

Partially: some, but not all, criteria stated or
some criteria not clearly stated
.....

No

Explanation for rating:

3. **Are the inclusion/exclusion criteria measured using valid and reliable measures?** *[PI: Separately specify each criterion that abstractors should consider based on its relevance to study bias. It is unlikely that all criteria will need to be evaluated in relation to this question. Provide direction to abstractors on valid and reliable measurement of each criterion that is to be considered. For example, prior exposure or disease status is a frequent inclusion/exclusion criterion, particularly in inception cohorts. Subjective measures based on self-report tend to have lower reliability and validity than objective measures such as clinical reports and lab findings. Replicate question to evaluate each individual inclusion/exclusion criterion.]*

PI:

Yes	<input type="checkbox"/>	Explanation for rating:
No.....	<input type="checkbox"/>	
Cannot determine; measurement approach not reported	<input type="checkbox"/>	

5. **Was the strategy for recruiting participants into the study the same across study groups/arms of the study?** *[PIs: This question is likely to be more relevant for prospective or mixed designs than retrospective designs. Drop question if not relevant to entire body of evidence (e.g., all studies generally have only one arm).]*

PI:

Yes.....	<input type="checkbox"/>	Explanation for rating:
No	<input type="checkbox"/>	
Cannot determine	<input type="checkbox"/>	
Not applicable: one study group/arm	<input type="checkbox"/>	

6. **Was the sample size sufficiently large to detect a clinically significant difference of 5% or more between groups in at least one primary outcome measure?** *[PI: Specify a different percent, if clinically relevant for each outcome of interest. Question relates to precision; reviewers whose evaluation of quality is limited to considerations of systematic error or risk of bias (not random error/precision) need not include this question. Reviewers who include both precision and systematic error in their evaluation of quality but rely on meta-analysis for pooled estimates need not include this question. PIs who choose to include considerations of precision in their assessment may include the question, but should be aware of the need for collaboration between clinical and statistical expertise in determining the threshold for a clinically adequate sample size.]*

PI:

Yes	<input type="checkbox"/>	Explanation for rating:
No	<input type="checkbox"/>	

Interventions/Exposure

Clear Specification

What is the level of detail in describing the intervention or exposure? [PI: Specify which details need to be stated (e.g., intensity, duration, frequency, route, setting, and timing of intervention/exposure). For case-control studies, consider whether the condition, timing, frequency, and setting of symptoms are provided in the case definition. PI needs to establish criteria for high, medium, or low response.]

PI:

High: very clear, all PI-required details provided

Medium: somewhat clear, majority of PI-required details provided

Low: unclear, many PI-required details missing.....

Explanation for rating:

Soundness of Information

Source of Information Re Interventions/Exposure

14. **Are interventions/exposures assessed using valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants?** [PI: Important measures may be listed separately. PI may need to establish a threshold for what would constitute acceptable measures based on study topic. When subjective or objective measures could be collected, subjective measures based on self-report may be considered as being less reliable and valid than objective measures such as clinical reports and lab findings. Replicate question when needed.]

PI:

Yes

No

Cannot determine or measurement approach not reported

Explanation for rating:

ANEXO B - Newcastle Ottawa.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement