

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

NASSIB BEZERRA BUENO

**DIETA RESTRITA EM CARBOIDRATOS VERSUS DIETA RESTRITA EM
CALORIAS E LIPÍDIOS PARA PERDA DE PESO E CONTROLE DE FATORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR EM ADULTOS OBESOS: REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS**

Maceió

2012

NASSIB BEZERRA BUENO

**DIETA RESTRITA EM CARBOIDRATOS VERSUS DIETA RESTRITA EM
CALORIAS E LIPÍDIOS PARA PERDA DE PESO E CONTROLE DE FATORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR EM ADULTOS OBESOS: REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS**

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

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha da Rocha
Ataide

Co-Orientadora: Profa. Dra. Suzana Lima de
Oliveira

MACEIÓ

2012

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

B928d Bueno, Nassib Bezerra.
Dieta restrita em carboidratos versus dieta restrita em calorias e lipídios para perda de peso e controle de fatores de risco cardiovascular em adultos obesos: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios / Nassib Bezerra Bueno. – 2012.
72 f : il., tabs., grafs.

Orientadora: Terezinha da Rocha Ataíde.
Co-Orientadora: Suzana Lima de Oliveira.
Dissertação (mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2012.

Inclui bibliografia.

1. Dieta cetogênica. 2. Metanálise. 3. Obesidade. I. Título.

CDU: 612.354



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



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

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Dieta restrita em carboidratos versus dieta restrita em calorias e lipídios para perda de peso e controle de fatores de risco cardiovascular em adultos obesos: Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios.

por

Nassib Bezerra Bueno

A Banca Examinadora, reunida aos 25 dias do mês de Outubro do ano de 2012, considera o candidato APROVADO.

Profa. Dra. Terezinha da Rocha Ataíde
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta
Departamento de Cirurgia
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas
(Examinador)

Profa. Dra. Telma Maria de Menezes Toledo Florêncio
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

RESUMO

Incorporar a evidência científica em suas condutas é um dever do nutricionista; no entanto, esta atividade requer conhecimento sobre evidência científica e sua hierarquia, a fim de evitar que condutas erradas sejam utilizadas. As revisões sistemáticas e metanálises aparecem como uma importante ferramenta para sumarizar a evidência científica disponível sobre determinado tema, respondendo a perguntas de pesquisa concisas e delimitadas. A restrição dietética de carboidratos é uma conduta pouco utilizada em Nutrição, apesar de alguns ensaios clínicos publicados mostrarem que tal conduta pode ser utilizada como uma ferramenta alternativa no combate à obesidade. No entanto, algumas lacunas ainda não foram preenchidas, no que diz respeito a esta terapia. O presente estudo teve como objetivo conduzir uma revisão sistemática, com metanálise, de ensaios clínicos aleatórios, para avaliar se indivíduos adultos alocados para uma dieta cetogênica muito restrita em carboidratos perdem mais peso e atingem melhor controle metabólico dos fatores de risco cardiovasculares, do que aqueles indivíduos alocados para uma dieta convencional, restrita em calorias e lipídios, em longo prazo, definido como 12 meses ou mais de seguimento. Para isso, a dissertação foi dividida em duas partes: a primeira é um capítulo de revisão narrativa, que busca explicar a importância das revisões sistemáticas e metanálises na incorporação da evidência científica na prática clínica do nutricionista. A segunda parte é um artigo original de revisão sistemática com metanálise de 13 ensaios clínicos aleatórios. Os resultados mostraram que os indivíduos alocados para a dieta cetogênica muito restrita em carboidratos atingiram, significativamente, maior perda de peso, assim como maior redução da trigliceridemia e da pressão arterial diastólica, enquanto apresentaram aumentos tanto nos níveis de HDL quanto de LDL, quando comparados com os indivíduos alocados para uma dieta restrita em calorias e lipídios. Apesar da significância estatística, a interpretação dos achados exige cautela quanto a sua significância clínica, em função da magnitude do efeito. Por meio desta metanálise pode-se concluir que as dietas cetogênicas muito restritas em carboidratos são, no mínimo, tão eficazes quanto às dietas convencionais restrita em calorias e lipídios para a perda de peso, em longo prazo, podendo ser utilizadas como ferramentas alternativas no combate à obesidade.

Palavras-chave: Dieta cetogênica. Metanálise. Obesidade.

ABSTRACT

Nutritionists must incorporate scientific evidence into their therapeutics; however, this activity requires knowledge of scientific evidence and its hierarchy in order to prevent wrong procedures to be used. Systematic reviews and meta-analyses appear as the best tool to summarize the available evidence on any particular topic, answering concise and narrow research questions. The dietary restriction of carbohydrates is a therapeutic seldom used in the nutrition field, despite some published clinical trials which shows that it can be used as an additional tool against obesity. However, certain gaps have not been filled with regard to this therapy. The present study aimed to perform a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials, to evaluate whether adults assigned to a ketogenic diet highly restricted in carbohydrates lose more weight and achieve better metabolic control of cardiovascular risk factors, when compared to individuals allocated to a conventional diet restricted in calories and fat, in the long-term, defined as 12 or more months of follow up. Hence, this work was divided into two distinct parts: the first is a narrative review chapter, where we explain the importance of systematic reviews and meta-analyses on the incorporation of scientific evidence into the clinical practice of the nutritionist. The second part is an article with the results of a meta-analysis of 13 randomized clinical trials, included through systematic search of electronic databases. The main results were that the individuals assigned to the ketogenic diet highly restricted in carbohydrates showed significantly greater weight loss and greater reduction in triglycerides and diastolic blood pressure, while exhibit increases in the levels of both HDL and LDL, when compared with individuals allocated to a conventional diet restricted in calories and fat, in long-term. Despite the statistical significance, the interpretation of these findings requires caution regarding its clinical significance. Through this meta-analysis it can be concluded that the ketogenic diets severely restricted in carbohydrates are, at least, as effective as the conventional diets restricted in calories and fat against obesity in the long term and can be used as an alternative tool in this context.

Key words: Ketogenic diet. Meta-analysis. Obesity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Pirâmide da evidência científica (SAVI e SILVA, 2009).....	19
Figura 2 - Metanálises publicadas no MEDLINE a partir do ano 2000.....	26
Figura 3 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos.....	39
Figura 4 - Mudanças absolutas no Peso Corporal.....	41
Figura 5 - Mudanças absolutas nos triglicerídios.....	42
Figura 6 - Mudanças absolutas no HDL.....	43
Figura 7 - Mudanças absolutas no LDL.....	43
Figura 8 - Mudanças absolutas na pressão arterial sistólica.....	44
Figura 9 - Mudanças absolutas na pressão arterial diastólica.....	46
Figura 10 - Mudanças absolutas na glicemia de jejum.....	46
Figura 11 - Mudanças absolutas na insulinemia.....	47
Figura 12 - Mudanças absolutas na HbA1c.....	47
Figura 13 - Mudanças absolutas na Proteína C reativa.....	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Aspectos das revisões narrativas e das sistemáticas.....	23
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.....	37
Tabela 2 - Características das populações nos estudos incluídos.....	38
Tabela 3 - Risco de viés nos estudos incluídos.....	40
Tabela 4 - Análises de metarregressão.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

CHO	Carboidratos;
CV	Cardiovascular;
DCMRC	Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos;
DPM	Diferença ponderada entre médias;
DRCL	Dieta convencional restrita em calorias e lipídios;
HbA1c	Hemoglobina glicada;
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade;
IC	Intervalo de confiança;
IMC	Índice de massa corporal;
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	10
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	O papel das revisões sistemáticas e metanálises na incorporação da evidência científica na prática clínica do nutricionista.....	14
2.1.1	Introdução.....	14
2.1.2	Ciência e Conhecimento Científico.....	15
2.1.3	Evidência Científica.....	16
2.1.4	Qualidade da Evidência Científica.....	18
2.1.5	Revisões Sistemáticas e Metanálises.....	21
2.1.6	Aspectos Históricos das Revisões Sistemáticas e Metanálises.....	22
2.1.7	Limitações das Revisões Sistemáticas e Metanálises.....	25
2.1.8	Conclusão.....	28
3	ARTIGO DE RESULTADOS.....	29
3.1	Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos para perda de peso e controle de fatores de risco cardiovascular: metanálise.....	30
3.1.1	RESUMO.....	31
3.1.2	INTRODUÇÃO.....	32
3.1.3	MÉTODOS.....	33
3.1.3.1	Estratégia de busca.....	33
3.1.3.2	Crterios de elegibilidade.....	33
3.1.3.3	Extração de dados.....	34
3.1.3.4	Avaliação do risco de viés.....	35
3.1.3.5	Análise de dados.....	35
3.1.4	RESULTADOS.....	36
3.1.4.1	Estudos incluídos.....	36
3.1.4.2	Avaliação do risco de viés.....	39
3.1.4.3	Análise de dados.....	40
3.1.5	DISCUSSÃO.....	48
	REFERENCIAS.....	52
3.1.6	Material Complementar.....	61

4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
	REFERENCIAS.....	67

1 INTRODUÇÃO GERAL

As condutas dos profissionais de saúde devem ser pautadas na ciência. Para isso, tais profissionais têm que ser capazes de filtrar, dentre as centenas de pesquisas que são publicadas diariamente sobre qualquer tema, aqueles que realmente podem contribuir para a fundamentação de suas condutas terapêuticas. As revisões sistemáticas e as metanálises aparecem como uma importante ferramenta disponível para sumarizar os resultados das pesquisas acerca de determinado tema e, assim, guiar os profissionais em suas condutas (GRADE, 2004).

As investigações acerca do impacto da alimentação sobre a saúde vêm de longa data, principalmente com os diversos casos de deficiências vitamínicas que assolaram as populações ao longo da história, como o escorbuto (LIND, 1753). No entanto, a partir da segunda metade do século XX houve um despertar da comunidade científica para o papel da ciência da Nutrição, não mais apenas como um meio de evitar doenças carenciais, mas sim como uma ferramenta para a promoção da saúde e a prevenção/recuperação de doenças (FERREIRA e MAGALHÃES, 2007). Esse despertar se deveu, principalmente, as primeiras publicações que ligavam o colesterol sérico e a pressão arterial às doenças cardiovasculares, como o estudo de Framingham (KANNEL et al., 1965). Assim, como a Nutrição passou a ter maior importância no cotidiano da população, o interesse por pesquisas nessa área aumentou, trazendo consigo o rigor científico para as condutas há relativamente pouco tempo. Além disso, a alimentação de uma maneira geral sofre uma grande influência do senso comum, uma vez que está intrinsecamente ligada aos hábitos sociais, com uma alta carga antropológica (CANESQUI e GARCIA, 2005). Talvez, a soma destes dois fatores explique o fato de muitas recomendações dietéticas em uso na prática clínica não possuírem adequado respaldo científico, assim como o fato de que outras práticas não serem comumente utilizadas, apesar de resultados de pesquisas de boa qualidade apontarem suas eficácias. A restrição dietética de carboidratos é uma dessas.

Na última década, diversos ensaios clínicos aleatórios foram publicados acerca da restrição dietética de carboidratos para o combate à obesidade e avaliações iniciais mostraram que esta conduta poderia constituir uma ferramenta alternativa (HESSION et al., 2009). No entanto, algumas lacunas, como os efeitos em longo prazo da restrição severa de carboidratos, permaneceram sem resposta. Com o objetivo de preencher esta lacuna, a presente revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios foi realizada.

Esta dissertação está dividida em duas partes. A primeira consiste em um capítulo de revisão narrativa da literatura, que tem como objetivo discutir a importância de incorporar a evidência científica na prática clínica do nutricionista, elucidando o papel das revisões sistemáticas e metanálises neste processo. Não se objetivou construir um guia de condução adequada de uma revisão sistemática ou metanálise, visto que já existem diversas publicações de órgãos competentes que podem ajudar qualquer pesquisador nesta tarefa (COOK; SACKETT; SPTIZER, 1995; HIGGINS e GREEN, 2011).

A segunda parte da dissertação consiste em um artigo original de revisão sistemática com metanálise, que objetivou responder, por meio da avaliação de ensaios clínicos aleatórios, se indivíduos adultos obesos alocados para dietas cetogênicas muito restritas em carboidratos atingem maior perda de peso e melhor controle de fatores de risco cardiovascular do que indivíduos alocados para dietas convencionais com restrição de calorias e lipídios, em prazos de 12 meses ou mais de seguimento. Ao todo, 13 ensaios clínicos aleatórios foram incluídos na análise. Os principais achados foram que os indivíduos alocados para uma dieta cetogênica muito restrita em carboidratos apresentaram significativamente maiores reduções no peso corporal, nos triglicerídios e na pressão diastólica, ao passo que apresentaram significativamente maiores aumentos nos níveis de LDL e HDL. No entanto, a significância clínica desses achados deve ser levada em consideração, devido à magnitude desses efeitos. Esses achados corroboram o papel da restrição severa de carboidratos dietéticos no combate à obesidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O papel das revisões sistemáticas e metanálises na incorporação da evidência científica na prática clínica do nutricionista

2.1.1 Introdução

No ato de sua colação de grau o nutricionista jura valer-se da ciência da Nutrição para exercer sua profissão. Entretanto, é comum observar na imprensa leiga exemplos de condutas sem fundamentação científica, propagadas e corroboradas por nutricionistas (CONTRERAS, 2012). Os casos são variados, como, por exemplo, a recomendação dogmática de comer de 3 em 3 horas para manter o metabolismo acelerado e acentuar a perda de peso, ou, ainda, evitar o consumo de carboidratos durante a noite, pois, aparentemente, neste período o organismo estaria com o metabolismo desacelerado e isso favoreceria o depósito de massa gorda. Uma simples busca em uma base de dados bastante acessível, como o PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), retorna pesquisas de alta qualidade que, no mínimo, tornam essas afirmações inconsistentes (MESAS, 2012; SOFER, 2011).

A compreensão do que seja ciência por parte de estudantes e egressos dos cursos de Nutrição é um fator necessário e indispensável para a melhoria na qualidade da intervenção. No entanto, as discussões sobre ciência e conhecimento científico parecem estar limitadas nas academias e não são vistos modelos de ensino em universidades brasileiras que mimetizem aquele proposto pelo *Evidence-Based Medicine Working Group* (GUYATT et al., 1992). Este modelo propõe o ensino da prática clínica baseada em evidências e, a partir dele, iniciou-se a mudança de um paradigma, antes pautado no ensino inflexível e não-sistemático e no conhecimento de mecanismos fisiopatológicos, para aquele pautado nos resultados de pesquisas de alta qualidade, sendo necessária uma busca na literatura pela melhor evidência científica disponível, que guie a conduta em cada caso, sem perder de vista os mecanismos que justificam as diferentes condutas.

As revisões sistematizadas da literatura, com ou sem metanálise, são uma importante ferramenta para avaliação da evidência científica disponível acerca de um tema qualquer (GRADE, 2004). No entanto, um notável periódico brasileiro de Nutrição, a Revista de Nutrição (ISSN 1415-5273), apresenta apenas dois exemplares de metanálises publicadas a partir de janeiro de 2010, até os dias atuais, enquanto que um importante periódico mundial de Nutrição, o *American Journal of Clinical Nutrition* (ISSN 1938-3207), apresenta 52

publicações desse tipo, no mesmo período. Mesmo levando-se em consideração que a revista norte-americana publica mais artigos, no mesmo intervalo de tempo, percebe-se que, na área de Nutrição no Brasil, esse tipo de publicação ainda não está bem difundido.

Diante disto, o presente capítulo de revisão narrativa objetiva discutir a importância das revisões sistemáticas e metanálises na incorporação da evidência científica para a prática clínica do nutricionista. Para isso, definir-se-ão, brevemente, os conceitos de ciência e conhecimento científico, para, então, discutir a evidência científica e sua hierarquia, finalizando com uma breve introdução ao histórico das revisões sistemáticas e metanálises, seguida de uma discussão sobre a necessidade da incorporação dessas ferramentas na prática clínica do nutricionista.

2.1.2 Ciência e Conhecimento Científico

Dentre as várias definições existentes para ciência, aquela proposta por Ferrari (1974, p. 74), que diz que “a ciência é todo um conjunto de atitudes e atividades racionais, dirigidas ao sistemático conhecimento, com objetivo limitado, capaz de ser submetido à verificação”, parece atender bem a todos os prismas. No entanto, é necessário entender qual o tipo de conhecimento a que o autor se refere. Existem diversos tipos de conhecimento, como o mítico, o filosófico, o popular e o científico, mas, estes dois últimos são os de maior importância e que merecem entendimento aprofundado por parte de qualquer profissional, como discutido por Koche (2007).

De acordo com este autor, o conhecimento popular, ou senso comum, é aquele normalmente passado de geração em geração, com um caráter utilitarista para a solução de problemas imediatos e vem recheado de subjetividade e linguagem vaga, o que leva a um baixo poder de crítica. Já o conhecimento científico é caracterizado justamente pela sua capacidade e necessidade de ser criticado, para que possa ser cada vez mais abrangente e resolver problemas gerais, ao invés de imediatos, fazendo-se valer de uma linguagem bastante específica e intersubjetiva, com ideias sistematizadas na forma de leis e/ou teorias. Marconi e Lakatos (2010) ressaltam que esses dois conhecimentos almejam igualmente serem racionais e objetivos, no entanto, a racionalidade e a objetividade do senso comum são limitadas, pois este está intimamente relacionado com a vida cotidiana e as experiências pessoais, tendo um caráter majoritariamente empírico. Assim, fica claro que o conhecimento que melhor se encaixa na definição de ciência dada por Ferrari (1974) é o conhecimento científico.

Este conhecimento é adquirido mediante um processo de investigação científica ou pesquisa científica, denominado método científico, que, de acordo com Koche (2007), necessita de quatro pressupostos básicos. O primeiro é a identificação de uma dúvida, de uma pergunta que ainda não tenha resposta. O segundo é o reconhecimento de que o conhecimento existente é insuficiente ou inadequado para responder essa dúvida. Posteriormente, reconhece-se que é, de fato, necessário construir um procedimento que leve a uma resposta para essa dúvida e, por fim, a resposta obtida por este procedimento deve oferecer provas de segurança e de confiabilidade que justifiquem a crença de ser uma boa resposta. Esses pressupostos convergem para a elaboração da pergunta da pesquisa. Após a delimitação da pergunta da pesquisa são elaboradas as hipóteses, é traçado o objetivo, são determinadas as variáveis a serem analisadas, o espaço amostral a ser estudado e o tipo de estudo a ser conduzido.

Sampieri, Collado e Lucio (2006) declaram haver quatro tipos de estudos a serem conduzidos na investigação científica: exploratórios, descritivos, correlacionais e explicativos. Brevemente, estudos exploratórios têm como objetivo examinar assuntos pouco abordados; constituem-se dos ensaios ecológicos, *in vitro*, ou ainda estudos com animais. Os estudos descritivos consistem na coleta de dados em uma população para, como diz o nome, descrever uma determinada situação; são conhecidos como estudos transversais. Os estudos correlacionais, por sua vez, têm como objetivo saber como se comporta uma variável conhecendo o comportamento de outras variáveis relacionadas. Pelo fato de não serem controlados, não podem ser utilizados para determinar relação de causa e efeito. São normalmente conhecidos como estudos longitudinais e representados pelos estudos de caso-controle e de coorte. Por fim, os estudos explicativos pretendem estabelecer relações de causa e efeito entre os fatos. Têm como principais representantes os ensaios clínicos, que podem ou não serem controlados e/ou aleatórios. Todo e qualquer estudo tem como objetivo final gerar alguma resposta, ou evidência, sobre o tema abordado.

2.1.3 Evidência Científica

O significado de evidência no meio científico ainda é incerto. De acordo com Manchikanti (2008), para os propósitos da Medicina, qualquer dado ou informação, seja ele sólido ou não, obtido por meio de experiência ou pesquisa pode ser considerado como evidência. Seguindo os princípios da Medicina Baseada em Evidência, é nessa evidência que a conduta profissional deve ser pautada (GUYATT et al., 1992).

No entanto, acontecimentos recentes mostram a necessidade do profissional de saúde saber avaliar a qualidade da evidência científica disponível. Guyatt et al. (2008a) relatam um caso icônico, sobre a terapia de reposição hormonal, que por mais de uma década foi recomendada explicitamente por parte de médicos, inclusive com o respaldo de diversas organizações, para mulheres na menopausa, com o intuito de reduzir o risco cardiovascular (AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS, 1992). No entanto, caso uma avaliação rigorosa da qualidade da evidência tivesse sido realizada, esta recomendação não tomaria tais proporções, visto que todas as conclusões estavam baseadas em dados advindos de estudos observacionais (HUMPHREY; CHAN; SOX, 2002). Ulteriormente, ensaios clínicos aleatórios mostraram que a terapia de reposição hormonal, além de não reduzir o risco cardiovascular, poderia até aumentá-lo (HULLEY et al., 1998; ROSSOUW et al., 2002).

No campo da Nutrição, uma polêmica bastante conhecida é a recomendação de restringir o consumo de ovos, com o intuito de reduzir o risco de doenças cardiovasculares. Na década de 1970, uma série de publicações que associavam o colesterol sérico com as doenças cardiovasculares levou à recomendação de restringir o colesterol dietético, logo, restringir o consumo de ovos, haja vista que possuem alto teor deste lipídio (TURNER, 1980). À época, essa recomendação foi amplamente discutida (CARNIE, 1976), mas, mesmo assim, perdurou. Três décadas após, indícios apontam que o colesterol dietético não desempenha um papel tão importante quanto se imaginava nos níveis de colesterol sanguíneo, quiçá na incidência de doenças cardiovasculares e, sendo o ovo um alimento barato e excelente fonte de diversos nutrientes, a necessidade de revisão das recomendações era evidente (HERRON e FERNANDEZ, 2004). Ensaios clínicos aleatórios posteriores mostraram que a ingestão de até dois ovos por dia, de maneira geral, não influencia de maneira importante os níveis de colesterol sanguíneos, nem a função endotelial (GOODROW et al., 2006; KATZ et al., 2005; NJIKE et al., 2010). A recomendação de restringir ou não o consumo de ovos continua alvo de muita discussão, no entanto, percebe-se que aviltar este alimento não é a melhor alternativa.

Ainda no campo da Nutrição, fato semelhante ocorreu com o pretenso papel de antioxidantes dietéticos, como o beta-caroteno, contra o câncer e as doenças cardiovasculares. Alguns estudos observacionais relatavam que indivíduos com alta ingestão de carotenóides tinham menos chances de desenvolver tais doenças (GAZIANO et al., 1992; PETO et al., 1981), inclusive com estudos *in vitro*, que elucidavam os mecanismos pelos quais esses

compostos alimentares preveniam essas enfermidades (BURTON e INGOLD, 1984; STITCH; ROSIN; VALLEJERA, 1984). Naturalmente, deu-se início à comercialização de suplementos com estes compostos, no entanto, ensaios clínicos posteriores mostraram que, além de não proteger contra cânceres e doenças cardiovasculares, a suplementação com beta-caroteno até aumentava o risco de câncer de pulmão em indivíduos fumantes (HENNEKENS et al., 1996; OWEN et al., 1996).

De fato, a falha na definição da melhor terapia, sob dadas circunstâncias e para determinados pacientes, contribui para um aumento nos custos da atenção à saúde, assim como ameaça a segurança dos indivíduos, podendo levar a prejuízos evitáveis (GUYATT et al., 2008a). Diante disso, fica claro que os profissionais de saúde devem pautar suas condutas e recomendações em evidências da melhor qualidade possível.

2.1.4 Qualidade da Evidência Científica

Avaliar a qualidade das evidências científicas da grande quantidade de pesquisas que são publicadas a cada dia não é tarefa fácil. De fato, é necessário certo conhecimento acerca dos delineamentos experimentais dos estudos, visto que essa condição está intimamente interligada à qualidade dos mesmos. A figura 1 mostra uma das versões da pirâmide da evidência, que representa a hierarquia dos graus de evidência científica, de acordo com os diferentes tipos de pesquisa (SAVI e SILVA, 2009). Ainda há controvérsias quanto à inclusão das revisões sistemáticas e metanálises nessa pirâmide, visto que não são estudos primários (GRADE, 2004). De maneira geral, os ensaios clínicos aleatórios sem grandes limitações geram evidência com o mais alto grau de confiança, seguidos pelos estudos observacionais rigorosos que, por sua vez, oferecem evidências de maior qualidade que os relatos de casos. Estudos *in vitro*, com animais e opiniões de especialistas fornecem evidência científica de menor grau de confiança e, normalmente, são utilizados como geradores de hipóteses (GUYATT, 2008b).

Um ensaio clínico aleatório é o estudo em que o pesquisador aloca indivíduos, de maneira aleatória, ou para um grupo controle ou para um grupo com uma intervenção a ser estudada. Por causa da aleatorização, pode-se afirmar com maior segurança que as diferenças encontradas entre os grupos devem-se à intervenção aplicada nos indivíduos e não a fatores não controlados. Por isso, a evidência por ele gerada possui maior grau de confiança do que aquela gerada por estudos semi-aleatórios e não-aleatórios, como os estudos que testam as

intervenções antes e depois num mesmo grupo de indivíduos. Por sua vez, nos estudos observacionais, o pesquisador não propõe nenhuma intervenção para os indivíduos, apenas separa-os em grupos de expostos e não-expostos e contabiliza o número de eventos ocorridos em cada um deles, calculando os riscos de ocorrência do evento em cada grupo (SAMPIERI; COLLADO; LUCIO, 2006).

Figura 1 Pirâmide da evidência científica



Fonte: SAVI; SILVA, 2009.

No entanto, alguns fatores podem reduzir a força da recomendação, advinda tanto dos ensaios clínicos aleatórios quanto dos estudos observacionais, mesmo esses estudos, teoricamente, gerando evidência científica de alta qualidade (SCHUNEMANN, 2006). Tais fatores incluem:

- **Limitações do estudo:** No caso de ensaios clínicos aleatórios, falhas no sigilo de alocação, perdas importantes de seguimento e ausência de mascaramento dos avaliadores são alguns fatores importantes que decrescem a qualidade da evidência gerada e a força da recomendação. Estudos observacionais que não controlam possíveis variáveis geradoras de vieses nos resultados também passam pelo mesmo problema.
- **Resultados inconsistentes:** Resultados ao longo de diferentes pesquisas que diferem muito entre si sugerem a existência de alguma fonte de variabilidade nesses estudos, como diferenças nas populações estudadas, nas dosagens utilizadas ou no tempo de seguimento. Se essa variabilidade não for identificada e plausivelmente explicada, os graus de confiança da evidência e da recomendação são reduzidos.

- Inferências indiretas: A recomendação a partir de inferências indiretas possui menor força e ocorre quando não há uma pesquisa que compare duas intervenções entre si, e sim, duas pesquisas diferentes comparando cada uma das intervenções contra um placebo. A partir dos resultados de ambos os estudos pode-se ter uma comparação indireta das duas intervenções. Inferências indiretas também ocorrem quando as recomendações para determinadas populações são feitas a partir de estudos que utilizaram outras populações, como um estudo com adultos gerando recomendações para crianças.
- Imprecisão: Ensaio clínico com poucos pacientes ou estudos observacionais com pouco número de eventos tendem a gerar resultados com amplos intervalos de confiança, o que reduz o grau de confiança da evidência e da recomendação.
- Vieses de publicação: Ocorre quando não se consegue ter acesso a todos os estudos sobre determinado tema, logo, a avaliação se dá, normalmente, sob um pequeno número de pesquisas (em geral aquelas que apresentam resultados significativos).

Entretanto, apesar da pretensa superioridade da qualidade da evidência gerada pelos ensaios clínicos aleatórios, nem todas as condutas necessitam desses ensaios para serem recomendadas (GLASZIOU et al., 2007). Alguns fatos históricos ilustram bem essas ocasiões, como é o caso do uso de insulina exógena para indivíduos diabéticos, ou de transfusão sanguínea para indivíduos em choque hemorrágico, ou de suturas para indivíduos com grandes ferimentos ou, ainda, do uso de desfibrilação para indivíduos com fibrilação ventricular. De certo, esses são casos que envolvem eventos dramáticos e ensaios clínicos não se enquadram nesses cenários, inclusive por questões éticas.

Entretanto, em casos menos dramáticos que os supracitados, por vezes, estudos observacionais conseguem gerar evidência com grau de confiança alto o suficiente para sustentar recomendações por parte dos profissionais da saúde (GUYATT et al., 2008b). Isso normalmente ocorre quando o estudo apresenta rigor metodológico e o efeito observado é de magnitude grande o suficiente. Ainda assim, essas recomendações devem ser feitas com bastante cautela, visto que exemplos relativamente recentes mostram as conseqüências de conclusões baseadas em estudos observacionais, como os casos já apresentados da terapia de reposição hormonal ou da suplementação de beta-caroteno.

2.1.5 Revisões Sistemáticas e Metanálises

Revisões sistemáticas e metanálises representam um importante passo nos esforços para subsidiar recomendações atualizadas e com o mais alto grau de evidência científica possível, utilizadas por profissionais de saúde (MANCHIKANTI et al., 2009). Por não serem estudos primários, normalmente não são elencados na escala hierárquica da evidência científica, onde os ensaios clínicos aleatórios sem grandes limitações ocupam o topo. Logo, as revisões sistemáticas/metanálises são classificadas como a melhor ferramenta para sistematizar e avaliar a evidência científica disponível (GRADE, 2004).

Uma revisão sistemática tem o objetivo de coletar toda a evidência empírica disponível que atenda a critérios pré-especificados, com o intuito de responder uma pergunta de pesquisa delimitada. Para tal, usa métodos explícitos e sistemáticos que são escolhidos com vistas a diminuir ao máximo o risco de viés, seja na seleção dos artigos a serem incluídos ou no método estatístico das análises a serem conduzidas, provendo, então, achados mais confiáveis, a partir dos quais conclusões podem ser tiradas e recomendações realizadas (OXMAN e GUYATT, 1993).

Muitas revisões sistemáticas podem vir acompanhadas de metanálises. Estas consistem no uso de métodos estatísticos para combinar os achados de diferentes estudos, preferencialmente selecionados mediante uma busca sistematizada da literatura (BORENSTEIN et al., 2009). Por meio da combinação de diferentes estudos, as metanálises podem prover estimativas mais confiáveis dos efeitos de uma intervenção, do que aquelas estimativas advindas de estudos individuais. Apesar de se poder realizar uma revisão sistemática sem posterior metanálise, o contrário é bem menos comum e, inclusive, desencorajado, visto que, sem uma busca sistematizada dos artigos, a combinação de diferentes estudos está suscetível a importantes vieses que podem prejudicar as conclusões da revisão (ANTMAN et al., 1992).

Historicamente, a opinião de especialistas sob determinado tema é considerada na determinação de condutas profissionais e, normalmente, esta opinião é apresentada na forma de revisões narrativas, as quais não são baseadas em evidência e possuem limitações importantes, que comprometem a confiabilidade do exposto (McALISTER et al., 1999). Por não serem sistemáticas, as revisões narrativas tendem a incluir apenas os estudos escolhidos pessoalmente pelo pesquisador, o que constitui um importante viés, visto que o conhecimento

prévio e vontades particulares de cada pesquisador certamente influenciam na escolha dos estudos (MULROW, 1987). Por isso, é comum que essas opiniões não estejam em concordância com a evidência científica disponível, o que pode gerar sérios prejuízos à saúde (ANTMAN et al., 1992). Basicamente, uma revisão narrativa não apresenta as salvaguardas metodológicas para controlar o viés na seleção dos estudos incluídos e avaliar a qualidade desses estudos, como ocorre na revisão sistemática, o que reduz a reprodutibilidade de seus resultados. O quadro 1, adaptado de Pai et al. (2004), resume as principais características desses dois tipos de estudos. A partir dele, pode-se ter uma ideia de que é muito mais laborioso conduzir uma revisão sistemática do que uma revisão narrativa (ALEN, 1999).

2.1.6 Aspectos Históricos das Revisões Sistemáticas e Metanálises

O ato de reunir resultados de diferentes pesquisas está inexoravelmente ligado à história da medicina baseada em evidência. Já no século 18, James Lind, um cirurgião naval escocês, realizou o que se pode chamar de um dos primeiros ensaios clínicos da história e escreveu os resultados de sua pesquisa conjuntamente com uma das revisões sistematizadas da literatura mais primordiais de que se tem notícia, dando um bom norte sobre busca sistemática e estruturada de evidência na literatura aos pesquisadores atuais (LIND, 1753).

A bordo do navio *Salisbury*, em 1747, James Lind tratou de 12 pacientes com escorbuto e escolheu os pacientes que mais se assemelhavam em sua sintomatologia. Dividiu-os em seis grupos de dois indivíduos e deu, a cada grupo, um tratamento diferente, avaliando a evolução dos quadros ao longo do tempo. Os tratamentos eram cidra, vinagre, elixir *vitriol*, água do mar, uma combinação de laranjas e limões e uma mistura de alho, semente de mostarda e bálsamo Peru. Após cinco dias, ficou claro para Lind que o grupo que recebera laranjas e limões obteve, de maneira bastante evidente, o melhor grau de melhora clínica. Este resultado, extremamente importante para resolver uma das piores intempéries daquela época, só foi publicado seis anos depois. De acordo com Lind, no ato da escrita dos resultados, não era tarefa fácil livrar-se dos preconceitos que o pesquisador carregava consigo, por isso, ele julgou necessário realizar uma revisão completa e imparcial do que já havia sido publicado acerca do escorbuto até então e, para que se pudesse relatar o que havia em todo o material da melhor maneira possível, fora necessário que muitos “entulhos” fossem removidos do material que realmente importava (LIND, 1753). Este breve relato resume, de maneira bastante concisa, o preceito básico de uma revisão sistemática, que é incluir apenas estudos relevantes e comparáveis entre si acerca do tema que se pretende apresentar.

Quadro 1 Aspectos das revisões narrativas e das sistemáticas

Componentes da revisão	Revisões narrativas	Revisões sistemáticas
Pergunta	Normalmente direciona perguntas amplas	Normalmente direciona perguntas restritas
Métodos	Normalmente ausentes ou pouco descritos	Claramente descritos, com critérios pré-estabelecidos sobre população, intervenção, resultados e tipos de estudos
Estratégia de busca	Normalmente não descrita e não reproduzível; limitada pela capacidade do autor e suscetível a inclusão seletiva de estudos	Claramente descrita e normalmente exaustiva. É transparente, reproduzível e menos suscetível à inclusão seletiva de estudos
Qualidade dos estudos	Normalmente não há avaliação explícita da qualidade dos estudos incluídos.	Normalmente apenas estudos de alta qualidade são incluídos; estudos de baixa qualidade, se incluídos, têm sua influência nos resultados testada.
Extração dos dados	Método normalmente não descrito	Normalmente feito por dois pesquisadores, com formulários previamente testados. Dados faltantes são buscados com os autores
Análise dos dados	Descrição qualitativa dos dados, sem levar em consideração as diferenças de qualidade dos estudos	Metanálises atribuem pesos diferentes a cada estudo, baseados em suas estimativas de efeito, o que dá mais força e confiança ao resultado.
Heterogeneidade	Normalmente é lidada de maneira narrativa apenas.	Lidada com aspectos matemáticos e gráficos e normalmente as fontes de heterogeneidade são buscadas
Interpretação dos resultados	Suscetível a vieses sistemáticos cumulativos e opinião pessoal	Menos suscetível a vieses sistemáticos e opinião pessoal

Fonte: PAI et al., 2004.

Já em tempos mais recentes, nas décadas de 1960 e 1970, os métodos de revisões sistemáticas passaram a ser difundidos e bastante utilizados no meio das ciências sociais (GLASS, 1976). Também na década de 1970, a publicação do livro *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services* de autoria de Archibald Cochrane, mentor da colaboração Cochrane, uma das mais respeitadas instituições no campo da medicina baseada em evidência dos dias atuais, marcou o início da preocupação com a necessidade de

reunir sistematicamente os resultados de diferentes estudos, em especial ensaios clínicos aleatórios, para responder determinadas perguntas de pesquisa na área da saúde (HILL, 2000).

Entretanto, o uso difundido desta técnica nas ciências da saúde ganhou espaço apenas duas décadas depois (CHALMERS et al., 2002), especialmente com o reconhecimento de que as revisões daquela época, majoritariamente narrativas, possuíam sérios vieses (MULROW, 1987; OXMAN e GUYATT, 1993). Atualmente, governos de alguns países como Estados Unidos, Canadá e Reino Unido subsidiam organizações públicas para o desenvolvimento de revisões sistemáticas, como a *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, dos Estados Unidos, que conduz “sínteses e análises compreensivas e sistemáticas da literatura científica para desenvolver relatos baseados em evidência em tópicos clínicos que são comuns, caros e desafiadores para os profissionais de saúde” (AHRQ, 2012).

A base estatística para as metanálises parece ter começado com a astronomia de Sir Isaac Newton, que sugeriu que a combinação de diversas observações é melhor para a representação de determinado fenômeno do que a escolha de uma única observação apenas (PLACKETT, 1958). Nas primeiras décadas do século 20, pesquisadores que trabalhavam em diversas áreas da agronomia empregavam técnicas rudimentares para reunir resultados de diferentes pesquisas. Karl Pearson, notável estatístico, sumarizou e sintetizou, em 1904, os resultados de 11 estudos que tratavam do efeito das vacinas contra a febre tifóide e publicou o que se pode chamar da primeira metanálise da história (PEARSON, 1904). Com o passar dos anos, as metanálises vêm ocupando um papel cada vez mais importante na pesquisa dos serviços de saúde, com centenas delas sendo publicadas a cada ano (EGGER; EBRAHIM; SMITH, 2002). A figura 2 mostra o crescimento no número de publicações de metanálises do ano 2000 até o mês de setembro de 2012.

As metanálises possibilitaram a solução de um problema já elencado por Karl Pearson em sua publicação pioneira (PEARSON, 1904, p. 2, tradução nossa). Segundo ele “[...] qualquer um dos grupos é demasiadamente pequeno para permitir a elaboração de qualquer opinião definitiva, devido principalmente à magnitude do erro provável envolvido neste processo.” Apesar de, dos tempos de Karl Pearson para os dias de hoje, as preocupações com tamanhos da amostra em ensaios clínicos terem aumentado (FREIMAN, 1978), nem sempre é possível para os pesquisadores desenvolverem estudos com adequado tamanho da amostra, o que pode levar a falhas em detectar efeitos significativos das intervenções testadas, o que, ulteriormente, leva a contradições nas conclusões entre os diversos ensaios, confundindo

assim o profissional que busca orientação. A abordagem meta-analítica supera este problema a partir da combinação de diferentes ensaios que avaliam uma mesma intervenção com pequenos, porém comparáveis, grupos de indivíduos (BORENSTEIN, 2009).

De fato, ao reunir resultados de diversos estudos, as revisões sistemáticas e metanálises têm o poder de fazer sérios questionamentos a práticas empiricamente estabelecidas, mas que carecem de evidências científicas que as apoiem e assim, apontar a necessidade de estudos melhores para elucidar tais questões. Para exemplificar, a recomendação de fazer alongamentos antes e após os exercícios físicos, com o intuito de reduzir a incidência de lesões musculares, que é amplamente difundida, foi seriamente questionada com a publicação de uma revisão sistemática em 2002, que mostrou que os alongamentos não eram efetivos na prevenção de lesões musculares (HERBERT, 2002). No campo da nutrição, a recomendação de não alimentar um paciente por via oral após cirurgia gastrointestinal, até o aparecimento dos ruídos hidroaéreos, foi considerada por muito tempo a melhor terapêutica para esses casos (CATCHPOLE, 1989). Entretanto, uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios publicada em 2001, mostrou que esta conduta, além de não trazer benefícios, aumentava os riscos pós-operatórios dos indivíduos, o que desencorajou a utilização dessa prática (LEWIS et al., 2001). Dessa maneira, profissionais deveriam tentar ao máximo pautar suas ações em condutas que possuam algum grau de comprovação científica, e isto, inevitavelmente, passa pela apreciação das revisões sistemáticas e metanálises existentes que se relacionem com tais condutas.

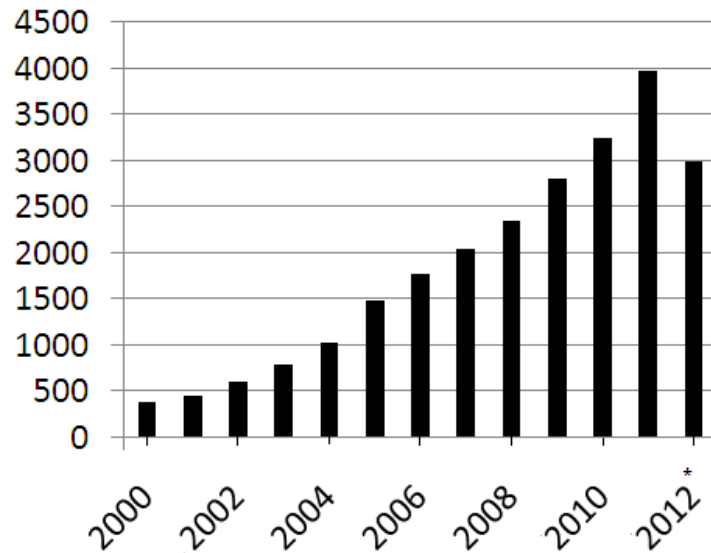
Atualmente, diversos profissionais da saúde e indivíduos responsáveis pela elaboração de diretrizes na área da nutrição pautam suas condutas em revisões sistemáticas e metanálises, por reconhecerem que a sistematização da busca, a avaliação, a síntese e, quando relevante, a combinação estatística dos resultados dos diferentes estudos relevantes, sobre determinado tema, reduzem de maneira importante o risco de viés de suas conclusões (MOHER e TRICCO, 2008).

2.1.7 Limitações das Revisões Sistemáticas e Metanálises

Assim como qualquer outro empreendimento de pesquisa, as revisões sistemáticas e metanálises estão sujeitas a vieses e podem ser falhas. Essa preocupação já vem de longa data, com investigações na década de 90 que mostraram que de 86 metanálises analisadas, apenas

24 apresentavam todos os componentes considerados importantes para uma revisão sistemática adequada (SACKS et al., 1996).

Figura 2 - Número de ocorrências indexadas como metanálises no MEDLINE a partir do ano 2000



*Busca até o mês de setembro.

Fonte: Autor, 2012.

Uma das limitações mais básicas que uma revisão sistemática ou metanálise pode sofrer é a do “viés de publicação” ou “problema da gaveta de arquivo”, que ocorre basicamente quando os estudos publicados sob determinado tópico são apenas aqueles que apresentam significância estatística, devido à tendência que existe de tanto os autores dos artigos quanto os editores das revistas não se interessarem em publicar estudos que não mostrem resultados não significativos. Isso gera um viés cumulativo que compromete o resultado da análise, haja vista que se todos os estudos publicados sobre o tema e, conseqüentemente, incluídos na análise mostram resultados significativos, o resultado final não será diferente (EGGER et al., 1997).

Sharpe (1997) elenca duas outras limitações que podem ocorrer com as metanálises e ainda servem de crítica para este tipo de estudo. Uma delas é o efeito de misturar “maças com laranjas”, uma alusão ao fato da metanálise poder sumarizar estudos que diferem bastante entre si. Embora isso seja verdade, cabe aos autores terem bom senso na inclusão e exclusão dos artigos de sua análise, assim como cabe aos leitores avaliarem se os critérios propostos pelos autores foram adequados ou não. Borenstein et al. (2009), utilizando a mesma metáfora

frutífera, discutem que a metanálise, por natureza, não está preocupada com as questões dos estudos individuais (maças ou laranjas), e sim com questões mais amplas, nas quais todas as frutas (maças, laranjas, peras e melões) contribuem com informações valiosas, para responder determinadas perguntas.

Outra limitação apontada por Sharpe (1997) diz respeito a uma expressão norte-americana, que, traduzida livremente, significa “lixo entra, lixo sai”. Esta limitação diz respeito ao fato de que uma metanálise que inclua apenas estudos de baixa qualidade irá, fatalmente, gerar uma estimativa de efeito com baixa qualidade também, visto que os erros fundamentais dos estudos primários acumular-se-ão na análise final. No entanto, igualmente à questão de “maças e laranjas”, é preciso ressaltar que revisões sistemáticas possuem uma série de critérios de inclusão e exclusão, que tendem a retirar os estudos de baixa qualidade. Além do mais, uma revisão sistemática que identifique que os estudos sobre determinado tema são em sua maioria de baixa qualidade, já fez uma importante contribuição para o cenário científico, alertando pesquisadores e profissionais de que a área de pesquisa em questão precisa receber mais atenção. Borenstein et al. (2009) utilizam outra metáfora para ilustrar essa situação e sugerem que, ao invés de dizer que as metanálises servem para colocar o lixo pra fora, dever-se-ia dizer que servem como um processo de manejo dos dejetos.

Entretanto, apesar de serem explícitos, os métodos de busca, seleção, síntese e análise das revisões sistemáticas não estão isentos de falhas (MULROW, 1994). Shrier et al. (2008), mostraram que, mesmo revisões sistemáticas e metanálises que utilizaram métodos adequados para busca e avaliação dos estudos podem trazer conclusões errôneas, devido ao fato de que essas conclusões possuem uma alta carga de subjetividade inerente ao pesquisador. Cabe, mais uma vez, aos leitores da análise julgar se os dados realmente apóiam as conclusões dos autores.

No campo da nutrição, Moher e Tricco (2008) descreveram problemas relacionados a revisões sistemáticas e metanálises e sugeriram recomendações para melhorar a condução desses estudos. Eles relatam o caso de quatro diferentes revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos cardiovasculares da suplementação de vitamina E. (EIDELMAN et al., 2004; MILLER et al., 2005; SHEKELLE et al., 2004; VIVEKANANTHAN et al., 2003). Apesar de as quatro revisões sistemáticas apresentarem perguntas de pesquisa similares, as variações entre elas foram flagrantes. Uma delas avaliou a eficiência da suplementação (EIDELMAN et al., 2004) enquanto outra focalizou na eficácia (SHEKELLE et al., 2004). Uma delas fez a

busca de artigos em uma única base de dados (VIVEKANANTHAN et al., 2003), ao passo que outra fez a busca em múltiplas bases de dados (SHEKELLE et al., 2004). Os critérios de inclusão/exclusão variaram amplamente nos quatro estudos, assim como o número de estudos incluídos, que variou de 7 até 84. Ainda assim, consistência nos resultados foi observada em três das quatro revisões sistemáticas, que não mostraram relação entre vitamina E e qualquer evento cardiovascular (EIDELMAN et al., 2004; SHEKELLE et al., 2004; VIVEKANANTHAN et al., 2003). A quarta revisão (MILLER et al., 2005), que conduziu uma análise com dose-resposta, mostrou que doses altas de vitamina E aumentavam de maneira significativa o risco de mortalidade por qualquer causa, de 9% para 14%. No cômputo final, duas revisões sistemáticas (SHEKELLE et al., 2004; VIVEKANANTHAN et al., 2003) concluíram que a vitamina E não trazia benefícios em relação a eventos cardiovasculares, outra (EIDELMAN et al., 2004) concluiu que a vitamina E não trazia nem benefícios nem malefícios e a última (MILLER et al., 2005) concluiu que havia uma relação de dose-resposta entre suplementação de vitamina E e risco de mortalidade por qualquer causa, concluindo que altas doses de vitamina E são prejudiciais. Este exemplo mostra que o profissional de saúde tem de ser capaz de avaliar a qualidade das revisões sistemáticas, para poder identificar qual delas traz a conclusão mais adequada.

2.1.8 Conclusão

O profissional de nutrição deve compreender o processo de produção do conhecimento científico para ser capaz de avaliar criticamente as condutas de seu cotidiano e buscar na literatura científica as respostas baseadas em evidência para os mais diferentes cenários clínicos. As revisões sistemáticas e metanálises aparecem como uma importante ferramenta na incorporação destas evidências na prática clínica do nutricionista. No entanto, o caráter crítico do profissional tem que se fazer presente também na avaliação destes tipos de estudos que, apesar de serem a melhor ferramenta para avaliação da evidência científica, também podem apresentar conclusões errôneas ou discrepantes entre si.

3 ARTIGOS DE RESULTADOS

3.1 Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos para perda de peso e controle de fatores de risco cardiovascular: Metanálise.

Nassib Bezerra Bueno; nassibbb@hotmail.com

Ingrid Sofia Vieira de Melo; ingridsofia_melo@hotmail.com

Suzana Lima de Oliveira; suzilima@fanut.ufal.br

Terezinha da Rocha Ataide; terezinha.ataide@fanut.ufal.br

Afiliações dos autores: Laboratório de Nutrição Experimental, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

Autor correspondente: Nassib Bezerra Bueno, Msc. Laboratório de Nutrição Experimental, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 97, 57.072-970 - Tabuleiro do Martins, Maceió, AL, Brasil.

E-mail: nassibbb@hotmail.com; Fone: +55-82-99766895

Conflito de interesses: Os autores não têm conflitos de interesse, incluindo interesses financeiros específicos ou relacionamentos e afiliações relevantes para o assunto ou materiais discutidos neste manuscrito.

Financiamento: Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), por meio de uma bolsa de estudos para Nassib Bueno.

3.1.1 RESUMO

Introdução: O papel das dietas cetogênicas muito restritas em carboidratos (DCMRC) no manejo da obesidade em longo prazo ainda não está bem estabelecido. Devido à baixa adesão dos indivíduos e às abruptas mudanças de estilo de vida provocadas, ainda existem algumas preocupações acerca da prescrição desta terapia dietética. A presente meta-análise destina-se a investigar se os indivíduos alocados para uma DCMRC (isto é, uma dieta com não mais do que 50 g de carboidratos por dia) atingem maior perda de peso e melhor manejo nos fatores de risco cardiovascular em longo prazo quando comparados com indivíduos alocados para uma dieta convencional com restrição calórica e lipídica (DRCL, isto é, uma dieta de restrição calórica e com menos de 30% das calorias advindas de lipídios).

Métodos: Ensaios clínicos aleatórios com 12 meses ou mais de duração, que alocaram indivíduos adultos para uma DCMRC ou para uma DRCL foram buscados, sem restrições de idiomas ou datas, até Setembro de 2012, nas seguintes bases de dados: MEDLINE, CENTRAL, ScienceDirect, Scopus, LILACS, SciELO e ClinicalTrials.gov. Além dessas, bases de dados de literatura cinza também foram pesquisadas. O desfecho primário buscado nos artigos foi o peso corporal. Os desfechos secundários foram os níveis de triglicerídeos, HDL-c, LDL-c, pressão arterial sistólica e diastólica, glicose, insulina, HbA1c e proteína C-reativa.

Resultados: Treze estudos (1577 indivíduos) preencheram os critérios de inclusão da revisão. Na análise geral, cinco variáveis revelaram resultados significativos: Indivíduos alocados para uma DCMRC apresentaram diminuição significativa no peso corporal (-0,91 kg [95% CI: -1,65, -0,17], $P = 0,01$; 1415 indivíduos), nos triglicerídeos (-15,59 mg / dL [95% CI: -23,96, -7,22], $P < 0,001$; 1258 indivíduos) e na pressão arterial diastólica (-1,43 mmHg [IC 95%: -2,49, -0,37], $P = 0,008$; 1298 indivíduos), enquanto apresentaram aumentos significativos nos níveis de HDL-c (3,55 mg / dL [95% CI: 2,46, 4,64], $P < 0,001$; 1257 indivíduos) e de LDL-c (4,54 mg / dL [IC 95%: 1,54, 7,54], $P = 0,003$; 1255 indivíduos).

Conclusões: As diferenças aqui evidenciadas devem ser interpretadas com cuidado a respeito de suas importâncias clínicas. A DCMRC é, pelo menos, tão eficaz quanto DRCL no manejo do peso corporal e de fatores de risco cardiovascular em longo prazo e pode ser uma ferramenta alternativa no combate à obesidade. Investigações que vão além dos fatores de risco cardiovascular sanguíneos merecem mais atenção.

3.1.2 INTRODUÇÃO

A obesidade continua a ser um grande problema de saúde em todo o mundo, apesar dos esforços da comunidade médica. Pelo menos 2,8 milhões de adultos morrem de causas relacionadas com a obesidade a cada ano, e 65% da população mundial vivem em países onde a obesidade causa mais mortes do que a desnutrição¹. Embora seja uma tarefa difícil, intervenções intensivas no estilo de vida podem levar a uma perda de peso sustentável em longo prazo, como mostram os resultados de alguns ensaios clínicos².

A dieta é a pedra angular de qualquer programa de intervenção no estilo de vida. A abordagem dietética que restringe calorias e gorduras é a estratégia mais comum, e com base nela, outras várias estratégias dietéticas foram propostas³⁻⁵. A dieta cetogênica muito restrita em carboidratos (DCMRC) difere destas abordagens. De acordo com Accurso et al⁶, nas fases iniciais desta terapia, os indivíduos devem ingerir, aproximadamente, 50 g carboidratos por dia, ou 10% da energia de uma dieta nominal de 2000kcal, ao contrário das dietas denominadas apenas como restritas em carboidratos, que podem ter até 130 g de carboidratos por dia, ou 26% de energia em uma dieta nominal de 2000kcal. Uma grande preocupação em relação à prescrição da DCMRC é a adesão dos indivíduos, pois ela promove importantes mudanças no estilo de vida⁷.

Dada a importância da orientação dietética na perda de peso, é útil investigar a eficácia das diferentes terapias dietéticas. Um recente ensaio clínico aleatório de grandes dimensões, em que os indivíduos foram alocados para dietas que variavam de 35% a 65% de teor de carboidratos dietéticos, mostrou que, neste nível de ingestão de carboidratos, não há diferenças na perda de peso⁸. No entanto, as evidências sugerem que restrições mais severas de carboidratos levam a uma maior perda de peso⁹. De fato, metanálises anteriores mostraram que esta abordagem promove maior perda de peso quando comparada com as dietas convencionais com restrição calórica e lipídica (DRCL)^{10,11}. No entanto, essas análises não foram exclusivamente centradas em estudos com DCMRC¹⁰, ou incluíram principalmente ensaios clínicos com apenas 6 meses de duração¹¹, portanto, tais análises não garantem a eficácia em longo prazo da DCMRC.

Uma recente meta-análise realizada por Santos et al¹² relatou que dietas pobres em carboidratos levam a mudanças significativas favoráveis no peso corporal e nos fatores de risco cardiovascular. No entanto, esta análise foi baseada somente nos indivíduos alocados

para uma dieta baixa em carboidratos, comparando seus valores finais com os iniciais. Apesar de ter sido uma importante investigação, a questão de saber se uma mudança abrupta no estilo de vida de um indivíduo, tais como a adoção de uma DCMRC, leva, em longo prazo, a melhorias clínicas relevantes permanece sem resposta.

Assim, a presente meta-análise avaliou ensaios clínicos aleatórios para determinar se os indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade alocados para uma DCMRC atingem maior perda de peso e melhor manejo dos fatores de risco cardiovascular, em longo prazo (definido como 12 meses ou mais de seguimento), do que os indivíduos alocados para uma DRCL.

3.1.3 MÉTODOS

Esta meta-análise está relatada de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA)¹³. Um protocolo foi publicado anteriormente na base de dados PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), sob o número de registro CRD42012002408.

3.1.3.1 Estratégia de Busca

As seguintes bases de dados foram pesquisadas até Setembro de 2012: MEDLINE, CENTRAL, ScienceDirect, Scopus, LILACS, SciELO e ClinicalTrials.gov. Além disso, as seguintes bases de dados de literatura cinzenta foram pesquisadas: OpenGrey.eu, DissOnline.de, NYAM.org e ClinicalEvidence.com. Não houve busca manual nas referências dos artigos incluídos e especialistas da área não foram contatados, para evitar o risco de viés de citação¹⁴. A estratégia de busca incluiu termos relacionados com a intervenção (DCMRC), com a variável primária (perda de peso), e com as secundárias (fatores de risco cardiovascular), bem como uma estratégia com termos destinados a melhorar a sensibilidade de uma busca por ensaios clínicos aleatórios¹⁵. A busca não foi restrita para ano ou idioma de publicação. A estratégia de busca completa encontra-se no eQuadro 1.

3.1.3.2 Critérios de Elegibilidade

Apenas ensaios clínicos aleatórios que atenderam aos seguintes critérios foram incluídos: (1) os participantes do estudo eram indivíduos com mais de 18 anos de idade que foram alocados para uma DRCL (ou seja, uma dieta de restrição calórica, com menos de 30%

das calorias advindas de lipídios) ou para uma DCMRC (isto é, uma dieta com não mais do que 50 g de carboidratos por dia, ou 10% de calorias diárias a partir de carboidratos), (2) o período de acompanhamento foi de 12 meses ou mais, e (3) os participantes tinham um índice de massa corporal superior a 27,5 kg / m². O terceiro critério permitiu a inclusão de estudos de populações que já estão em alto risco neste limite de índice de massa corporal¹⁶.

A presente análise teve como objetivo avaliar as diferenças entre os resultados dos grupos com as dietas prescritas, sem abordar a adesão dos indivíduos às dietas. Não houve restrições com base no sexo, raça ou comorbidades. No mínimo, os estudos devem ter avaliado a perda de peso como um resultado e devem ter relatado valores médios ou as diferenças entre os valores médios iniciais e finais. Os critérios de exclusão foram: (1) Estudos com intervenção farmacológica concomitante e (2) publicações duplicadas de ensaios incluídos.

3.1.3.3 Extração de dados

Os títulos e resumos dos artigos obtidos com a busca foram avaliados de forma independente por dois investigadores que não estavam mascarados para os autores ou os títulos dos periódicos. Os textos completos de artigos potencialmente elegíveis foram adquiridos para posterior avaliação.

O desfecho primário procurado nos estudos foi a alteração média entre o peso corporal inicial e o peso corporal final (em kg), associada com uma medida de dispersão. Os desfechos secundários foram as variações médias entre os valores iniciais e os valores finais (com as medidas de dispersão associadas) para triglicérides (em miligramas por decilitro [para converter em milimoles por litro, multiplicar por 0,0113]); HDL-c e LDL-c (em miligramas por decilitro [para converter em milimoles por litro, multiplicar por 0,0259]); glicemia (em miligramas por decilitro [para converter em milimoles por litro, multiplicar por 0,0555]); insulinemia (em miliunidades por mililitro [para converter em picomoles por litro, multiplicar por 6,945]); proteína C reativa (em miligramas por litros [para converter em nanomoles por litro, multiplicar por 9,524]); HbA1c (valores percentuais); pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (em milímetros de mercúrio).

Toda a informação necessária foi extraída dos artigos publicados, protocolos e comentários relacionados a cada estudo e, quando necessário, os autores foram contatados

para obter informações adicionais. Para os estudos que tinham mais do que 2 grupos experimentais, o grupo mais adequado foi escolhido. Quaisquer divergências foram resolvidas por consenso. Um formulário padrão para armazenamento de dados foi criado com base no modelo da colaboração Cochrane¹⁷.

3.1.3.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado em nível da variável primária, de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane¹⁸. Dois investigadores avaliaram independentemente a qualidade dos estudos em 5 categorias: geração adequada de seqüência; sigilo de alocação; mascaramento dos avaliadores dos resultados; manejo dos dados ausentes (se usou análise por intenção-de-tratar ou análise por protocolo); e relato seletivo de resultados. A natureza dos ensaios exige que as intervenções sejam abertas, sem mascaramento dos participantes do estudo ou dos investigadores.

3.1.3.5 Análise de Dados

Foi avaliada a mudança absoluta de cada parâmetro, relatada como a diferença entre as médias aritméticas antes e após a intervenção, para cada grupo. As magnitudes de efeito de cada parâmetro foram computadas como a diferença entre as médias da mudança entre os dois grupos. Os pesos dos estudos foram atribuídos de acordo com o método do inverso das variâncias¹⁹ e os cálculos baseados num modelo de efeitos aleatórios²⁰. O valor de α adotado foi de 5%. Quando não foi possível obter os dados necessários, imputações foram realizadas²¹ (eQuadro2).

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada usando o teste Q de Cochran, e a inconsistência foi testada usando o teste do I². Um valor de P inferior a 0,10 foi considerado estatisticamente significativo. Sempre que um resultado mostrou heterogeneidade, esta foi explorada de 3 maneiras diferentes. Em primeiro lugar, cada análise foi repetida, com a remoção de um estudo de cada vez, a fim de avaliar se um estudo particular explicava a heterogeneidade. Em segundo lugar, meta-regressões univariadas foram realizadas para analisar se covariáveis metodológicas influenciaram os resultados²². As covariáveis incluíram o risco de viés no estudo; o aconselhamento nutricional adequado dos indivíduos (estudos que incluíram reuniões individuais ou em grupo com um nutricionista, com pelo menos freqüência bimestral, até ao final do período de seguimento foram

considerados adequados); a utilização de uma análise por intenção-de-tratar, a duração do período de seguimento do estudo em meses e a presença de co-morbidades nos critérios de inclusão para os participantes em cada estudo. Finalmente, análises de subgrupos foram realizados em estudos que compartilhavam certas características metodológicas, incluindo estudos com um baixo risco de viés, estudos que usaram análise por intenção-de-tratar e estudos com 24 meses de acompanhamento. As análises de subgrupos foram realizadas independentemente da heterogeneidade.

Gráficos de dispersão em funil com contornos realçados²³ foram criados e o teste de Egger²⁴ foi realizado para avaliar o viés de publicação nos estudos; valores de P menores do que 0,10 foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas no programa Stata 9.0 (Stata, Inc.).

3.1.4 RESULTADOS

3.1.4.1 Estudos incluídos

De 3123 registros potencialmente relevantes identificados através da busca nas bases de dados, 25 textos completos atenderam aos critérios de inclusão e foram adquiridos para posterior avaliação. Destes, 11 foram excluídos após a análise do texto completo (eQuadro3), deixando 14 textos completos incluídos na análise qualitativa e quantitativa (Tabelas 1 e 2). O diagrama de fluxo que ilustra a busca e seleção dos estudos é apresentado na Figura 3.

Dos 14 textos completos incluídos na análise, aquele relatado por Vetter et al³⁸ possui características inesperadas e não mencionadas nos critérios de inclusão e exclusão da presente revisão. Este relato descreve uma análise do peso corporal dos indivíduos incluídos no estudo de Stern et al³⁶ realizada 36 meses após a randomização. No entanto, o acompanhamento dos indivíduos cessou depois de 12 meses, assim, não foi possível avaliar se os indivíduos continuaram com a intervenção no período após o seguimento, logo, os dados deste relato foram incluídos numa análise de sensibilidade no peso corporal.

No total, 13 estudos foram incluídos na análise quantitativa, com um total de 1577 indivíduos aleatorizados para algum grupo (787 para um grupo DRCL e 790 para um grupo DCMRC). Seis estudos tinham mais de dois grupos de intervenção, e foi determinado por consenso quais grupos melhor se encaixavam na análise (eQuadro 4).

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Estudo	Duração	Aconselhamento dietético	Perdas No./No. Total (%)	Ingestão de CHO (DCMRC vs DRCL)
Brinkworth et al, ²⁵ 2009	12 meses	Adequado	38/107 (35)	36 g vs 186 g
Dansinger et al, ²⁶ 2005	12 meses	Inadequado	41/80 (51)	190 g vs 218 g
Davis et al, ²⁷ 2009	12 meses	Adequado	14/105 (13)	33% vs 50%
Dyson et al, ²⁸ 2010	24 meses	Inadequado	4/26 (15)	Não relatado
Foster et al, ²⁹ 2003	12 meses	Inadequado	37/63 (58)	Não relatado
Foster et al, ³⁰ 2010	24 meses	Adequado	113/307 (36)	Não relatado
Gardner et al, ³¹ 2007	12 meses	Inadequado	26/153 (17)	34% vs 52%
Iqbal et al, ³² 2010	24 meses	Adequado	76/144 (53)	47% vs 47%
Lim et al, ³³ 2010	15 meses	Inadequado	25/60 (41)	36% vs 50%
McAuley et al, ³⁴ 2006	12 meses	Inadequado	15/63 (24)	33% vs 45%
Shai et al, ³⁵ 2008	24 meses	Adequado	44/213 (20)	40% vs 50%
Stern et al, ³⁶ 2004	12 meses	Adequado	45/132 (34)	120 g vs 230 g
Truby et al, ³⁷ 2006	12 meses	Inadequado	98/116 (84)	Não relatado

Abreviações: CHO, carboidratos; DRCL, dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, dieta cetogênica muito restrita em carboidratos. ^aIngestão média de carboidratos em ambos os grupos ao final do seguimento, medido em gramas por dia ou a percentagem de calorias provenientes de carboidratos por dia.

Fonte: Autor, 2012

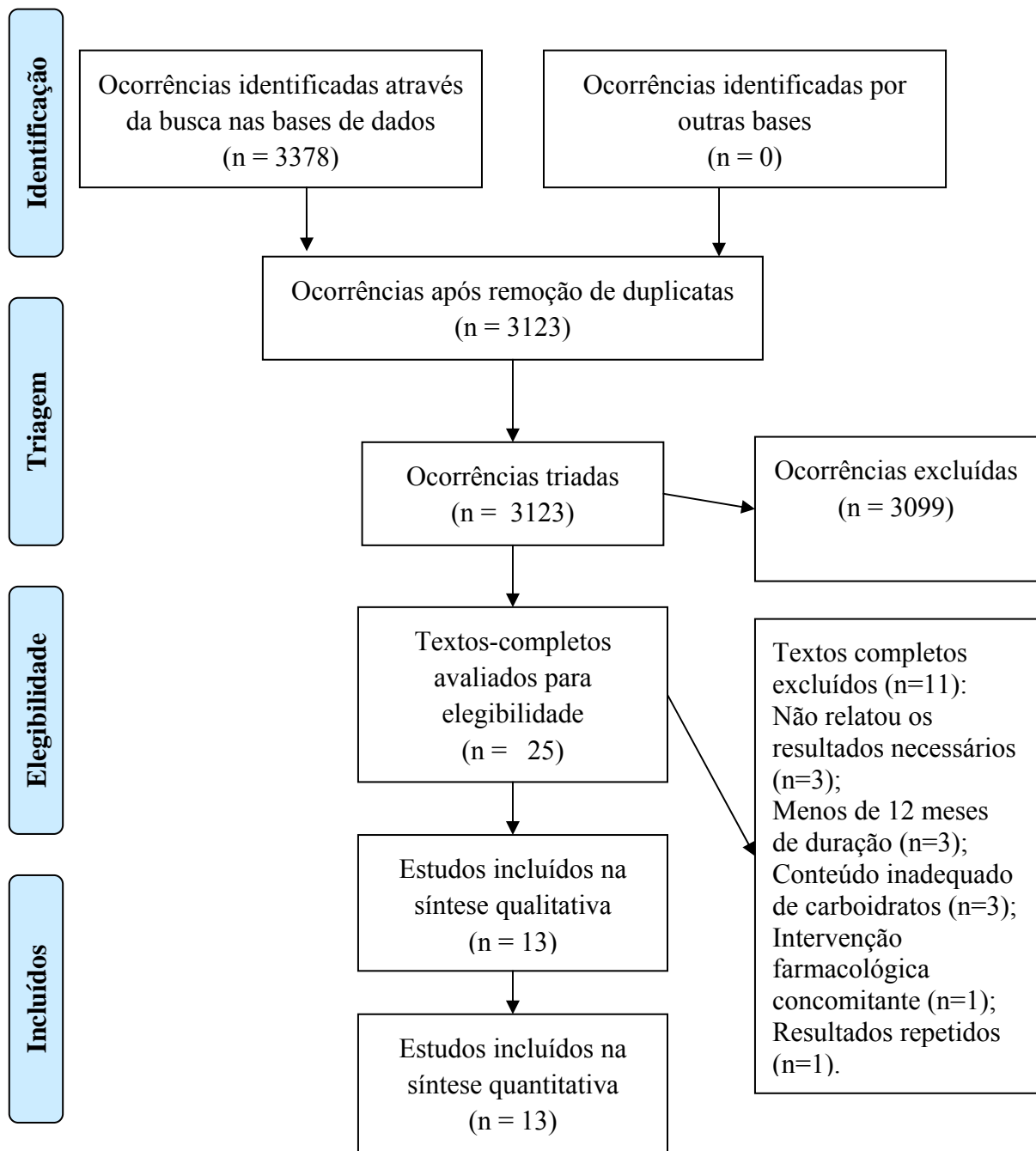
Tabela 2 - Características das populações nos estudos incluídos

Estudo	País	Comorbidades	Idade Média (DP)	IMC Médio (DP)
Brinkworth et al, ²⁵ 2009	Austrália	Fator de risco CV	50.6 (8.6)	33.6 (4.2)
Dansinger et al, ²⁶ 2005	Estados Unidos	Fator de risco CV	47 (11.9)	35 (3.6)
Davis et al, ²⁷ 2009	Estados Unidos	Diabetes Tipo 2	53.5 (6.5)	35.9 (6.3)
Dyson et al, ²⁸ 2010	Reino Unido	Diabetes Tipo 2	52 (9)	35.1 (7)
Foster et al, ²⁹ 2003	Estados Unidos	Nenhum	44.9 (8.2)	34.1 (3.4)
Foster et al, ³⁰ 2010	Estados Unidos	Nenhum	45.5 (9.7)	36.1 (3.5)
Gardner et al, ³¹ 2007	Estados Unidos	Nenhum	42 (5.5)	32 (3.5)
Iqbal et al, ³² 2010	Estados Unidos	Diabetes Tipo 2	60 (9.1)	37.4 (5.5)
Lim et al, ³³ 2010	Austrália	Fator de risco CV	48.4 (9.5)	31.4 (7.23)
McAuley et al, ³⁴ 2006	Nova Zelândia	Nenhum	45 (7.3)	36.1 (4.8)
Shai et al, ³⁵ 2008	Israel	Fator de risco CV	51.5 (7)	30.7 (3.3)
Stern et al, ³⁶ 2004	Estados Unidos	Nenhum	53.5 (9)	42.9 (7.1)
Truby et al, ³⁷ 2006	Reino Unido	Nenhum	39.8 (10.3)	32 (9)

Abreviações: IMC, Índice de Massa Corporal; CV, Cardiovascular.

Fonte: Autor, 2012

Figura 3 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos



Fonte: Autor, 2012

3.1.4.2 Avaliação do risco de viés

O risco de viés nos estudos ao nível do resultado primário é mostrado na Tabela 3. No resultado final, oito dos 13 estudos incluídos foram avaliados com um baixo risco de viés.

Dois estudos não relataram o método de geração de sequência utilizada, enquanto sete não relataram uso de qualquer medida para garantir o sigilo da alocação. Nove estudos não

mascararam os avaliadores dos resultados, mas como todas as variáveis são objetivas, é improvável que este domínio afete os resultados dos ensaios. No que diz respeito ao manejo dos dados ausentes, cinco estudos foram classificados como tendo um alto risco de viés, por terem utilizado análise por protocolo. Não houve evidência de relato seletivo de resultados.

Tabela 3 - Risco de viés nos estudos incluídos

Estudo	Geração da Sequência	Sigilo de Alocação	Mascaramento	Dados Ausentes	Relato Seletivo	Julgamento Final
Brinkworth et al, ²⁵ 2009	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
Dansinger et al, ²⁶ 2005	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Davis et al, ²⁷ 2009	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
Dyson et al, ²⁸ 2010	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Foster et al, ²⁹ 2003	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Foster et al, ³⁰ 2010	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Gardner et al, ³¹ 2007	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Iqbal et al, ³² 2010	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Lim et al, ³³ 2010	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Alto
McAuley et al, ³⁴ 2006	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Alto
Shai et al, ³⁵ 2008	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Stern et al, ³⁶ 2004	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Truby et al, ³⁷ 2006	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Alto

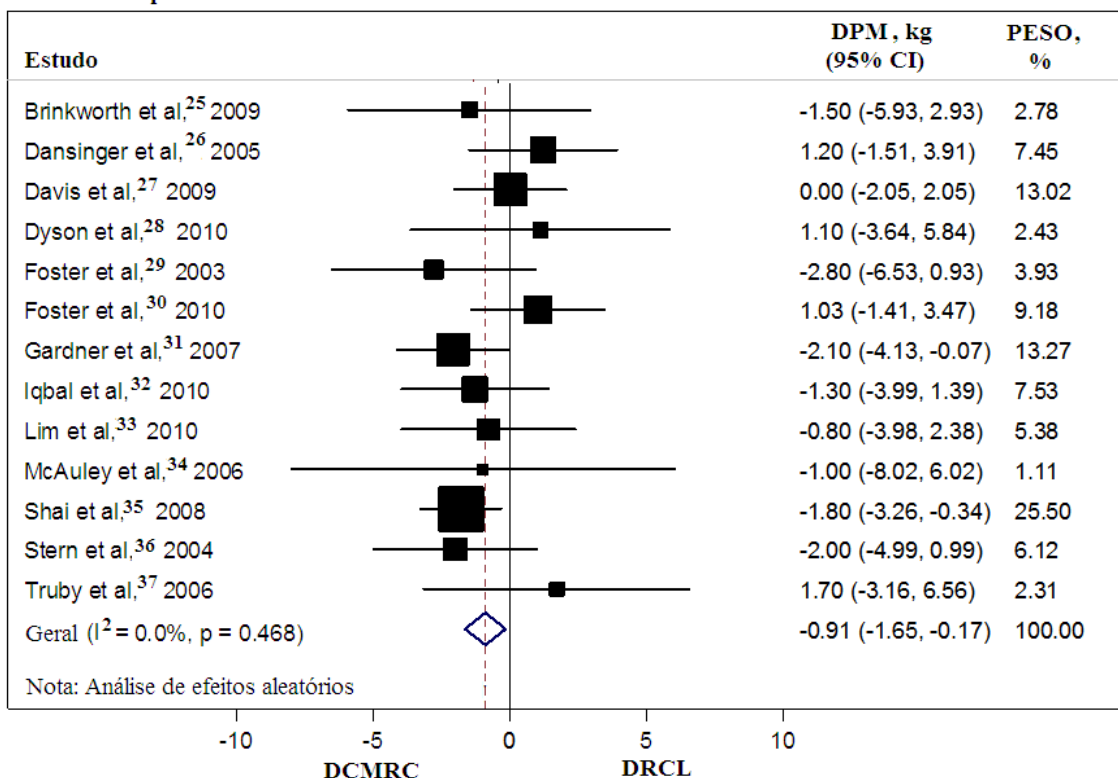
Fonte: Autor, 2012

3.1.4.3 Análise de Dados

Peso corporal. Treze estudos (1415 indivíduos) foram avaliados (Figura 4). Os indivíduos alocados para uma DCMRC alcançaram perda de peso significativamente maior em comparação com os indivíduos alocados para uma DRCL (-0,91 kg [IC 95%: -1,65 a -

0,17], $P = 0,01$; I^2 , 0%, $P = 0,46$). Este resultado foi consistente em todas as análises de subgrupos, com exceção do subgrupo de estudos com 24 meses de acompanhamento (dados não mostrados). A substituição dos dados de Stern et al³⁶ pelos dados de Vetter et al³⁸ alterou os resultados (-0,73 kg [IC 95%; -1,52 a 0,06], $P = 0,07$; I^2 , 5%, $P = 0,39$). Não houve evidência de viés de publicação ($P = 0,34$). Os gráficos de dispersão em funil com contornos realçados para o peso corporal e para todas as outras variáveis são mostradas na eFigura 1.

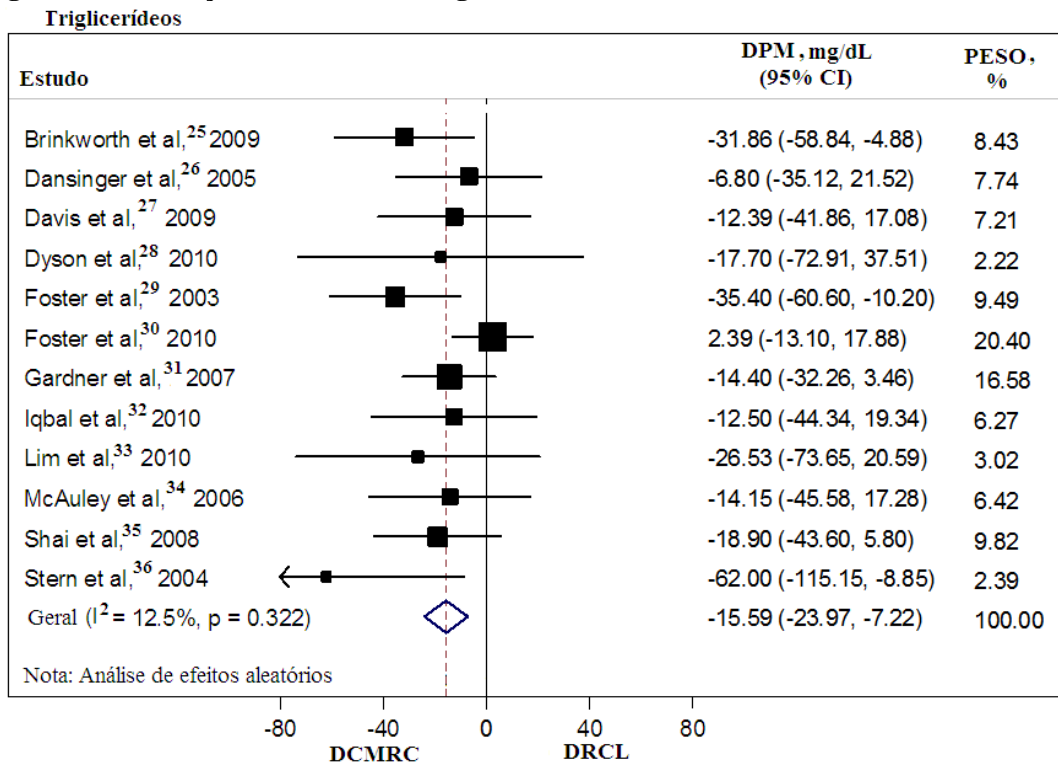
Figura 4 - Mudanças absolutas no peso corporal
Peso Corporal



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012

Triglicerídeos. Doze estudos (1258 indivíduos) foram avaliados (Figura 5). Os indivíduos alocados para uma DCMRC mostraram uma redução significativamente maior de que os indivíduos alocados para uma DRCL (-15,59 mg / dL [IC 95%: -23,96 a -7,22], $P < 0,001$, I^2 , 12,5%, $P = 0,32$). Este resultado só não se repetiu no subgrupo de estudos com 24 meses de duração (dados não mostrados). A heterogeneidade foi revertida quando ambos os estudos de Foster et al³⁰ e de Stern et al³⁶ foram excluídos, sem alterações significativas nos resultados. A evidência de viés de publicação ($P = 0,04$) foi também neutralizada com a exclusão desses dois estudos. A meta-regressão mostrou que a covariável "período de acompanhamento do estudo" afetou os resultados ($r^2 = 87,19\%$, $P = 0,09$) (Tabela 4).

Figura 5 - Mudanças absolutas nos triglicerídios

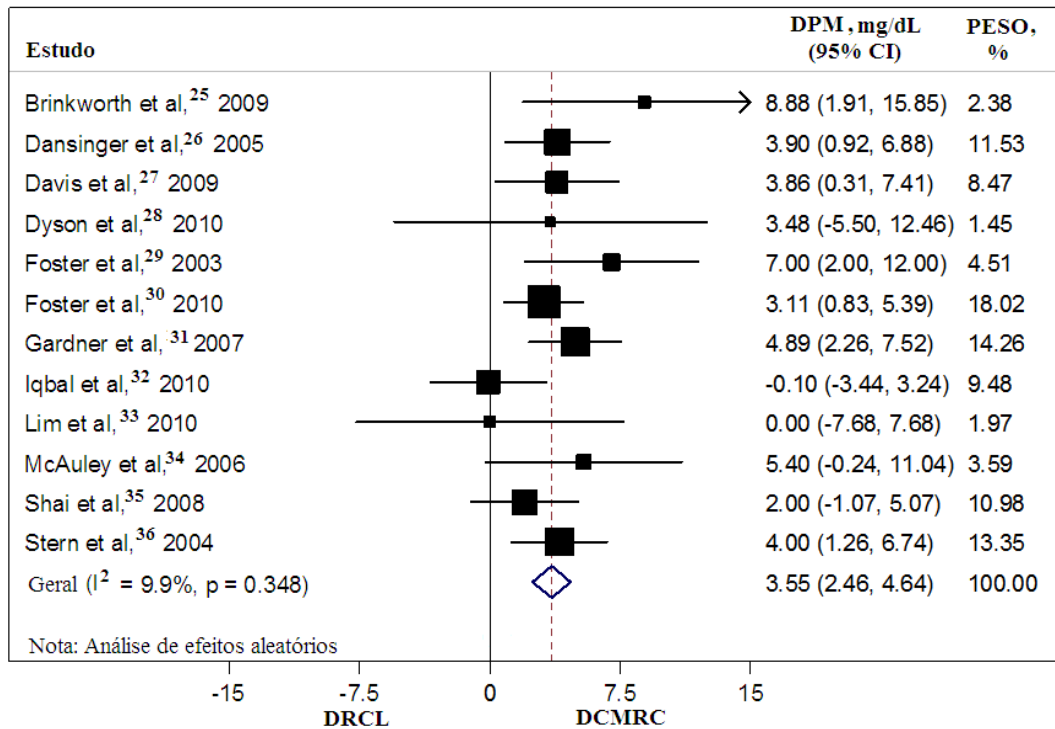
Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012

HDL-c. Doze estudos (1257 indivíduos) foram avaliados (Figura 6). Os indivíduos alocados para uma DCMRC atingiram um aumento significativamente maior em seus níveis de HDL em comparação com os indivíduos alocados para uma DRCL (3,55 mg / dL [IC95%: 2,46 a 4,64], $P < 0,001$, I^2 , 9,9%, $P = 0,34$). Todos os subgrupos mostraram o mesmo resultado (dados não mostrados). O estudo de Brinkworth et al²⁵ e o estudo de Iqbal et al³² foram cada um, individualmente, responsáveis pela heterogeneidade na análise global. A exclusão de ambos os estudos, um de cada vez, não alterou o resultado principal (dados não mostrados). Na análise de meta-regressão, apenas a covariável "período de acompanhamento do estudo" afetou significativamente os resultados ($r^2 = 100\%$, $P = 0,03$) (Tabela 4). Não houve evidência de viés de publicação ($P = 0,53$).

LDL-c. Doze estudos (1255 indivíduos) foram avaliados (Figura 7). Os indivíduos alocados para uma DCMRC atingiram um aumento significativamente maior em seus níveis de LDL-c em comparação com os indivíduos designados para um DRCL (4,54 mg / dL [IC95%: 1,54 a 7,54], $P = 0,003$; I^2 , 0%, $P = 0,68$). O subgrupo de estudos com 24 meses de seguimento foi o único subgrupo que mostrou resultados diferentes (dados não mostrados). Não houve evidência de viés de publicação ($P = 0,42$).

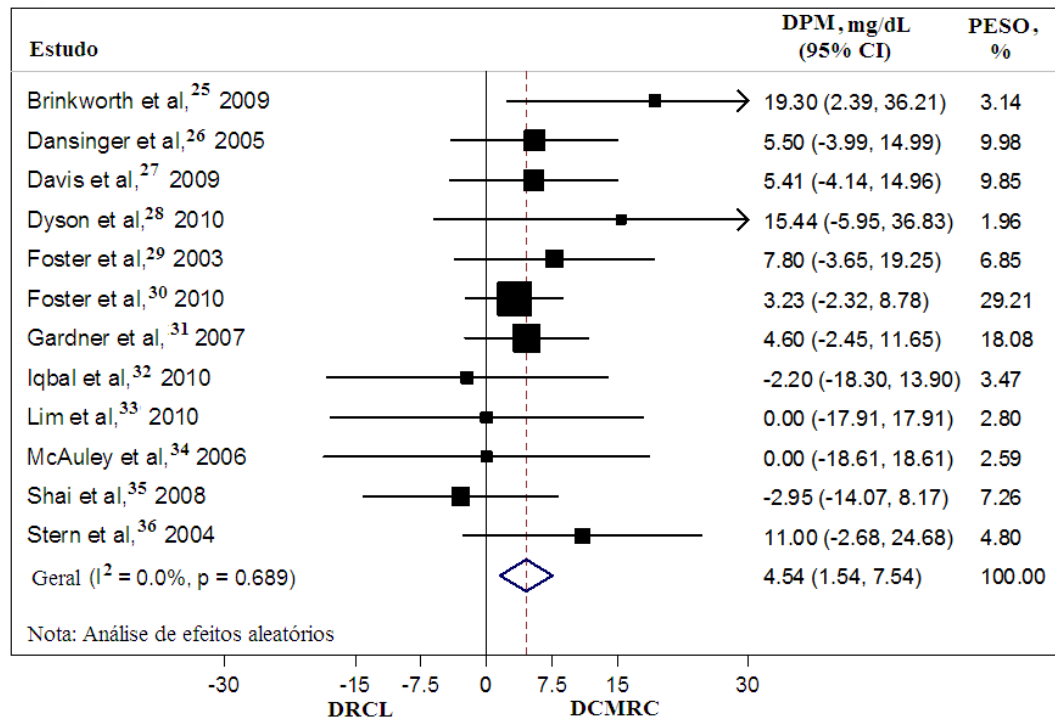
Figura 6 - Mudanças absolutas no HDL



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

Figura 7 - Mudanças absolutas no LDL

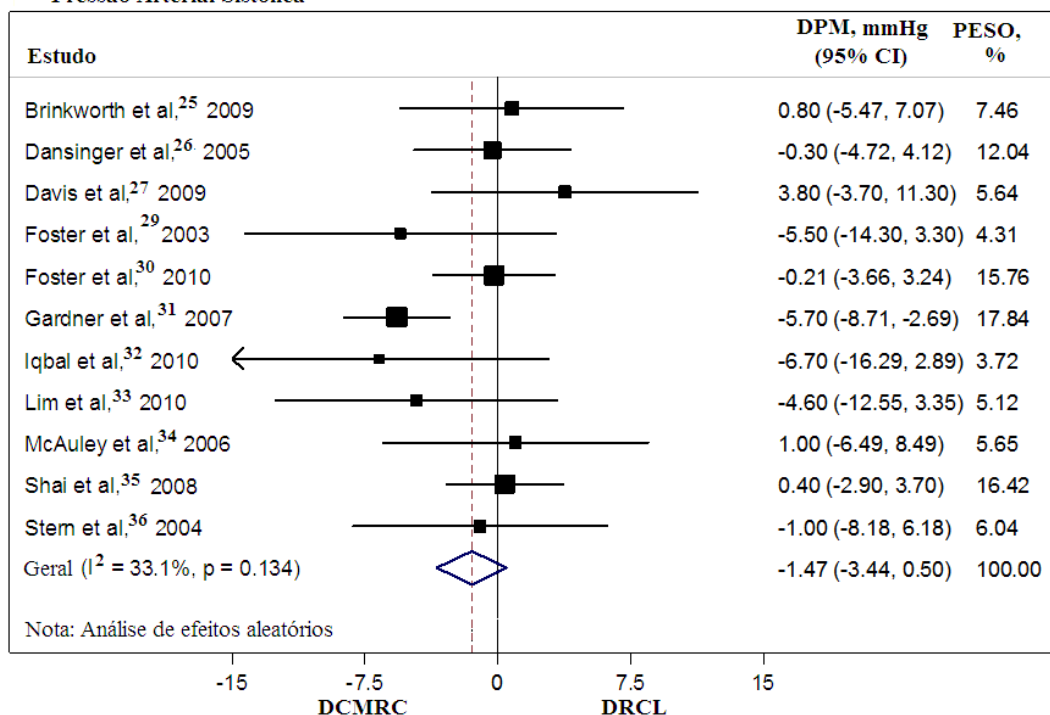


Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

Pressão arterial sistólica e diastólica. Onze estudos (1298 indivíduos) foram incluídos nas análises da pressão arterial sistólica (Figura 8) e da pressão arterial diastólica (Figura 9). Não houve diferenças na pressão arterial sistólica entre os grupos (-1,47 mmHg em favor da DCMRC [IC95%: -3,44 a 0,50], $P = 0,14$; I^2 , 33,1%, $P = 0,13$), resultado que manteve-se na análise de subgrupos. No entanto, indivíduos alocados para uma DCMRC apresentaram uma redução significativamente maior na pressão arterial diastólica que os indivíduos alocados para uma DRCL (-1,43 mmHg [IC95%: -2,49 a -0,37], $P = 0,008$; I^2 , 3,2%, $P = 0,41$).

Figura 8 - Mudanças absolutas para pressão arterial sistólica
Pressão Arterial Sistólica



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

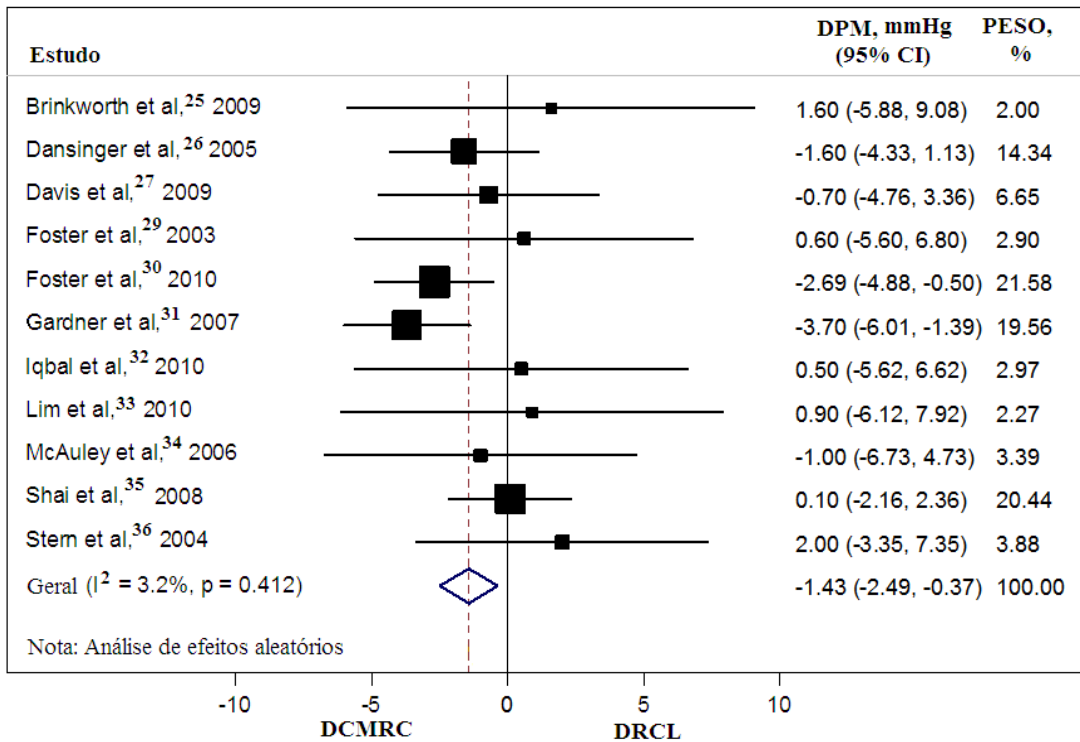
A análise de sensibilidade para a pressão arterial sistólica mostrou que o estudo de Gardner et al³¹ foi responsável pela heterogeneidade e a sua exclusão não alterou os resultados (dados não mostrados). A covariável "aconselhamento nutricional adequado" afetou significativamente os resultados da pressão arterial sistólica ($r^2 = 79,7\%$, $P = 0,05$) (Tabela 4). Devido à heterogeneidade baixa, não foram realizadas análises de sensibilidades nem de meta-regressão para a pressão arterial diastólica, e apenas o subgrupo de estudos com 24 meses de acompanhamento mostraram resultados diferentes (dados não mostrados). Não houve evidência de viés de publicação para pressão arterial sistólica ($P = 0,79$), mas sim para a diastólica ($P = 0,04$), que não se reverteu com a exclusão de qualquer um dos estudos.

Tabela 4 - Análises de metarregressão

Triglicerídeos				
Covariável	Coeficiente	[IC 95%]	R ² Adj	P valor
Aconselhamento nutricional	4,051	[-17,008 a 25,110]	-9,67%	0,677
Análise por intenção-de-tratar	13,173	[-8,286 a 34,632]	34,23%	0,201
Baixo risco de viés	13,494	[-7,667 a 34,656]	33,87%	0,186
Comorbidades	-2,498	[-23,740 a 18,742]	-17,52%	0,799
Período de seguimento	1,259	[-0,261 a 2,781]	87,19%	0,095
HDL-c				
Covariável	Coeficiente	[IC 95%]	R ² Adj	P valor
Aconselhamento nutricional	-1,645	[-4,030 a 0,740]	100,00%	0,155
Análise por intenção-de-tratar	-0,406	[-3,233 a 2,421]	-644,4%	0,755
Baixo risco de viés	0,117	[-2,610 a 2,845]	-510,1%	0,925
Comorbidades	-1,542	[-3,852 a 0,768]	100,00%	0,168
Período de seguimento	-0,208	[-0,404 a -0,013]	100,00%	0,039
Pressão Arterial Sistólica				
Covariável	Coeficiente	[IC 95%]	R ² Adj	P valor
Aconselhamento nutricional	3,582	[-0,167 a 7,333]	79,79%	0,059
Análise por intenção-de-tratar	-0,946	[-6,441 a 4,548]	-13,25%	0,706
Baixo risco de viés	-1,821	[-7,270 a 3,627]	-6,98%	0,469
Comorbidades	2,309	[-2,063 a 6,682]	28,18%	0,263
Período de seguimento	0,094	[-0,318 a 0,506]	-1,55%	0,619

Glicemia, insulinemia, HbA1c e proteína C-reativa. Estas análises foram realizadas em menos de 10 estudos, assim, nenhuma análise de sensibilidade, de subgrupos, de metarregressão e de viés de publicação foram realizadas. Nenhuma dessas variáveis mostrou resultados significativos. Para a análise de glicemia, 8 estudos (770 indivíduos) foram avaliados (-1,45 mg/dL a favor da DCMRC [IC95%: -3,26 a 0,36], P = 0,11; I², 0%, P = 0,88) (Figura 10). Na análise da insulina, 6 estudos (584 indivíduos) foram avaliados (-0,80 mU/mL a favor da DCMRC [IC95%: -1,96 a 0,37], P = 0,18; I², 25,8%, P = 0,24) (Figura 11). Na análise de HbA1c, 4 estudos (319 indivíduos) foram avaliados (-0,24% a favor do DCMRC [IC95%: -0,55 a 0,06], P = 0,11; I², 0%, P = 0,59) (Figura 12). Na análise da proteína C-reativa, 4 estudos (355 indivíduos) foram avaliados (-0,19 mg/L a favor da DCMRC [IC95%: -0,7 a 0,31], P = 0,45; I², 0%, P = 0,54) (Figura 13).

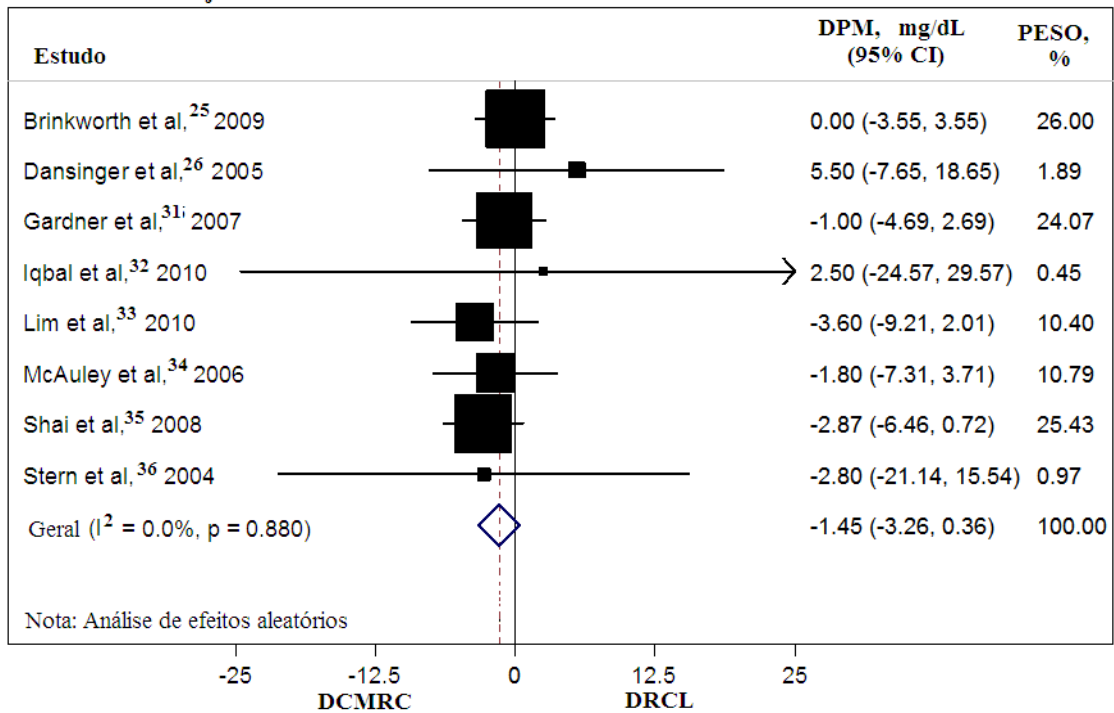
Figura 9 - Mudanças absolutas para pressão arterial diastólica
Pressão Arterial Diastólica



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

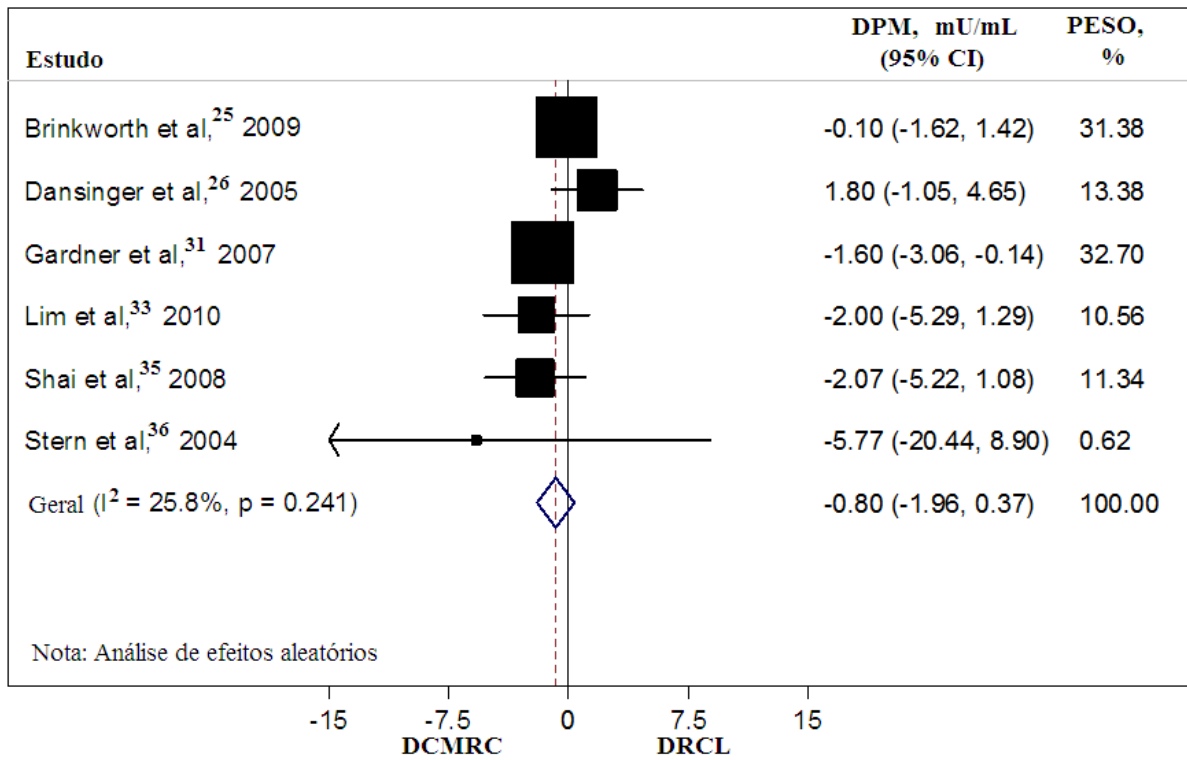
Figura 10 - Mudanças absolutas para glicemia de jejum
Glicemia de Jejum



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

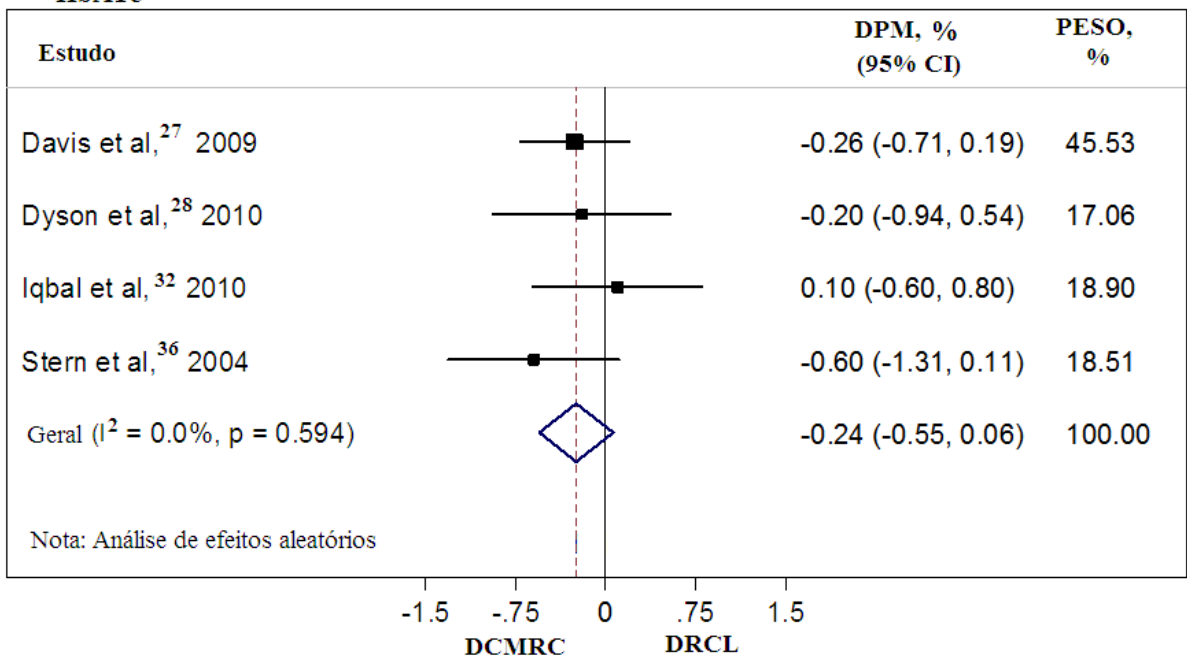
Figura 11 - Mudanças absolutas para insulinemia
Insulinemia



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

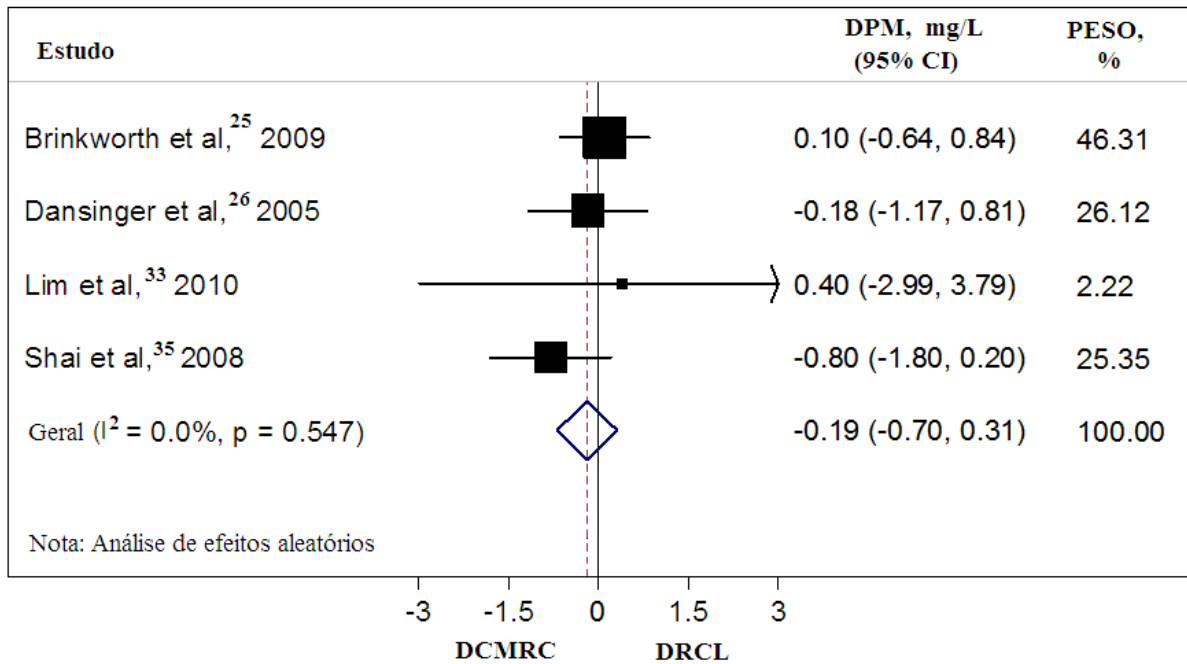
Figura 12 - Mudanças absolutas para HbA1c
HbA1c



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

Figura 13 - Mudanças absolutas para proteína C reativa
Proteína C-reativa



Abreviações: DRCL, Dieta convencional restrita em calorias e lipídios; DCMRC, Dieta cetogênica muito restrita em carboidratos; DPM, Diferenças ponderada nas médias.

Fonte: Autor, 2012.

3.1.5 DISCUSSÃO

A presente meta-análise mostrou que indivíduos alocados para uma DCMRC alcançam maiores reduções no peso corporal, triglicerídeos e pressão arterial diastólica, como também demonstram um maior aumento nos níveis de LDL-c e HDL-c por um período de acompanhamento de 12 meses ou mais, em comparação com indivíduos alocados para uma DRCL. Apenas a alteração nos níveis de HDL manteve a significância estatística na análise de subgrupo de estudos com 24 meses de acompanhamento, no entanto, é importante ressaltar que esta análise incluiu apenas quatro estudos. O baixo risco de viés não foi unanimidade, no entanto, esta característica não influenciou nenhum dos resultados, uma vez que esta influência potencial foi explorada por meio da realização de análises de subgrupos e de meta-regressão. Além disso, estudos que incluíram indivíduos com comorbidades não constituíram fontes de heterogeneidade nas análises. Ademais, apenas as análises dos triglicerídeos e da pressão arterial diastólica revelaram evidências de viés de publicação.

No que se refere à variável primária, os resultados aqui encontrados são semelhantes aos resultados de metanálises anteriores^{10, 11}. O suposto efeito benéfico de uma DCMRC no peso corporal pode ser devido à modulação do gasto de energia em repouso. Em condições isocalóricas, Ebbeling et al³⁹ descobriram que uma dieta restrita em carboidratos é melhor do que uma DRCL para reter a taxa metabólica basal de um indivíduo. Além disso, Westman et al⁴⁰ advogam que a DCMRC reduz a insulinemia, o que explicaria os efeitos sacietogênicos desta dieta. Este efeito hipoinsulinêmico da DCMRC não foi evidenciado na presente análise.

Os triglicerídeos diminuíram significativamente em indivíduos alocados para uma DCMRC. A heterogeneidade na análise e as evidências de viés de publicação foram inteiramente atribuíveis ao estudo de Foster et al³⁰, que foi o único estudo a apresentar resultados neutros nesta análise. Por outro lado, os indivíduos alocados para uma DCMRC mostraram níveis significativamente mais elevados de ambos LDL-C e HDL-c. Como discutido por Volek et al⁴¹ a preservação do HDL-c circulante e o efeito hipotrigliceridêmico da DCMRC pode ser explicado pela diminuição da lipídemia pós-prandial que ocorre nos indivíduos sob restrição de carboidratos. Por outro lado, o aumento da concentração de LDL-c associada à DCMRC é um achado esperado, devido ao aumento no consumo de gordura saturada. No entanto, essa constatação necessita de uma investigação mais aprofundada. Krauss et al⁴² mostraram que a ingestão de alto teor de lipídios, em combinação com a restrição de carboidratos, aumenta os níveis de LDL-c de maior porte, mas não das pequenas e densas LDL-C, que são conhecidas por serem mais aterogênicas⁴³.

Também foi evidenciado que os indivíduos alocados para uma DCMRC mostraram uma redução significativamente maior na pressão arterial diastólica. Hession et al¹⁰ analisaram cinco estudos e descobriram que dietas com restrição de carboidratos influenciavam apenas a pressão arterial sistólica. Normalmente, a hipertensão é atribuível à obesidade e ao consumo de sódio, mas Appel et al⁴⁴ demonstraram que a substituição de carboidratos por proteínas e lipídios monoinsaturados pode diminuir a pressão sanguínea para níveis além daqueles esperados com a restrição de sódio apenas.

É importante observar que, embora cinco variáveis tenham demonstrado significância estatística, os resultados aqui observados devem ser interpretados com cuidado a respeito de sua significância clínica⁴⁵. Por exemplo, um adulto típico de 1,70 m de altura com um índice de massa corporal de 30 kg/m² pesa 87 kg, logo, uma perda de peso de 0,9 kg, como aqui observado, representaria apenas 1,04% do peso corporal inicial. No entanto, grandes ensaios

clínicos com intervenções dietéticas de longa duração para perda de peso mostram que os indivíduos sob intervenção intensiva no estilo de vida perdem em torno de 4,8 kg ao todo^{46, 47}. Logo, os 0,9 kg adicionais perdidos pelos indivíduos alocados para a DCMRC representam quase 20% do peso perdido esperado com intervenções dietéticas em longo prazo. Além disso, se assumirmos os pontos de corte da síndrome metabólica⁴⁸, achados semelhantes seriam encontradas em relação aos demais resultados. A redução adicional de 1,43 mmHg na pressão diastólica, por exemplo, promovida pela DCMRC, se aproxima daquelas obtidas com outras terapias dietéticas, como suplementação de magnésio⁴⁹ ou consumo de produtos ricos em flavonóides⁵⁰, que reduzem a pressão arterial diastólica em 2-3 mmHg em prazos curtos.

Sem dúvida, nossos achados demonstram que uma DCMRC tem efeitos favoráveis sobre o peso corporal e alguns fatores de risco cardiovascular, como afirma Santos et al¹², no entanto, em longo prazo e, quando comparado com a terapia convencional, as diferenças, de maneira geral, parecem ser de pouca importância clínica, embora estatisticamente significativas. Os profissionais de saúde devem pesar as vantagens e desvantagens de recomendar uma DCMRC e considerar a força de vontade de seus pacientes, uma vez que esta terapia altera de maneira importante os hábitos diários dos indivíduos.

A presente meta-análise tem várias limitações. Primeiro, foram utilizados os dados agregados dos estudos em vez de dados individuais dos pacientes. Em segundo lugar, apenas os fatores de risco cardiovascular sanguíneos foram avaliados, negligenciando importantes marcadores patológicos, como infiltração lipídica hepática⁴⁷, função endotelial⁴⁸, eventos cardiovasculares gerais⁴⁹ e função renal⁵⁰, que são importantes na avaliação da segurança de terapias dietéticas. Em terceiro lugar, a adesão as DCMRC nos estudos incluídos foi baixa (Tabela 1). No final do período de seguimento, na maioria dos estudos, a ingestão de carboidratos foi maior do que o protocolo permitia. No entanto, na maioria dos casos, houve uma boa adesão no curto prazo, o que pode explicar por que as metanálises de estudos com seis meses mostram resultados de maior magnitude do que metanálises de estudos de longo prazo, como a nossa análise. Greenberg et al⁵¹ descobriram que entre os indivíduos sob dieta, a redução de peso nos primeiros 6 meses é o principal preditor de sucesso na perda de peso a longo prazo, o que pode explicar as diferenças estatisticamente significativas aqui observadas.

Os próximos ensaios devem se concentrar na aderência dos indivíduos à dieta, com a implementação de medidas para assegurar que os indivíduos adiram ao protocolo, como foi feito por alguns dos estudos aqui incluídos^{25, 35}, o que permitirá uma melhor investigação dos

efeitos em longo prazo da DCMRC. No entanto, é necessário considerar a viabilidade de tais medidas, como as aplicadas por Shai et al³⁵, onde os investigadores conseguiram manipular os almoços de todos os indivíduos, em um cenário da vida real.

Em conclusão, a presente metanálise demonstra que os indivíduos alocados para uma DCMRC atingiram reduções significativamente maiores, em longo prazo, do peso corporal, da pressão sanguínea diastólica e dos triglicerídeos, bem como uma elevação significativamente maior dos níveis de LDL-c e HDL-c, quando comparados com indivíduos alocados para uma DRCL. No entanto, embora estatisticamente significativas, as diferenças aqui evidenciadas devem ser interpretadas com cuidado a respeito de sua importância clínica, dada a magnitude dos efeitos. A DCMRC é, pelo menos, tão eficaz quanto a DRCL para a perda de peso, em um período de seguimento de 12 meses ou mais, e pode ser uma ferramenta alternativa eficaz contra a obesidade. Investigações que vão além dos fatores de risco cardiovascular sanguíneos merecem um estudo mais aprofundado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and Overweight [Web site]. World Health Organization. May, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Accessed May 10, 2012.
2. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(17):1566-75.
3. Ornish D. Every Day Cooking With Dean Ornish. New York, NY: Harper Collins; 1997.
4. Sears B, Lawren W. Enter the Zone. New York, NY: Harper Collins; 1995.
5. Weight Watchers Publishing Group. Weight Watchers New Complete Cookbook. New York, NY: Macmillin Press; 1998.
6. Accurso A, Bernstein R, Dahlqvist A, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond).* 2008;5:9
7. Alhassan S, Kim S, Bersamin A, King AC, Gardner CD. Dietary adherence and weight loss success among overweight women: results from the A TO Z weight loss study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6):985-91.
8. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859-73.
9. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):260-74.
10. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev.* 2009;10(1):36–50.

11. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):285-293
12. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012 Aug 21. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x. [Epub ahead of print]
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J; for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-269.
14. Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed March 10, 2012.
15. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002; 31(1):150-153.
16. World Health Organization Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-163.
17. Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed March 22, 2012.
18. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed March 21, 2012.
19. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG.: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

- Version 5.1.0 [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed April 01, 2012.
20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7(3): 177-188.
21. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed April 01, 2012.
22. Harbord RM, Higgins JPT. Meta-regression in stata. *Stata J*. 2008;8(4):493–519.
23. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(10):991-996.
24. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315(7109): 629-634.
25. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):23–32.
26. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the atkins, ornish, weight watchers, and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(1):43-53.
27. Davis NJ, Tomuta N, Schetcher C, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1147–1152.
28. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. An assessment of low-carbohydrate or low-fat diets for weight loss at 2 year's follow-up. *Diabet Med*. 2010;27(3):363–368.
29. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2082-90.

30. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(3):147–157.
31. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the atkins, zone, ornish, and learn diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women the a to z weight loss study: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297(9):969-977.
32. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1733–1738.
33. Lim SS, Noakes M, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a low carbohydrate, low fat or high unsaturated fat diet compared to a no-intervention control. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8);599-607.
34. McAuley KA, Smith KJ, Taylor RW, McLay RT, Williams SM, Mann JI. Long-term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(2):342–349.
35. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359(3):229-41.
36. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140(10):778-785.
37. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC “diet trials”. *BMJ.* 2006;332(7553):1309-1314.
38. Vetter ML, Iqbal N, Volger S, Wadden TA. Long-term effects of low-carbohydrate versus low-fat diets in obese persons. *Ann Int Med.* 2010;152(5):334-5.

39. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA*. 2012;307(24):2627-2634.
40. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):276-84.
41. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr*. 2005;135(6):1339–1342.
42. Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1025–1031.
43. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363-1379.
44. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the omniheart randomized trial. *JAMA*. 2005;294(19):2455-2464.
45. Primer on statistical significance and P values. *Eff Clin Pract*. 2001;4(4):183-4.
46. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1969-79.
47. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, Wang NY, Coughlin JW, Daumit G, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1959-68.
48. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
49. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(4):411-8.

50. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD008893.
51. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology.* 2011;53(5):1504-1514.
52. Phillips SA, Jurva JW, Syed AQ, et al. Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity. *Hypertension.* 2008;51(2):376-382.
53. Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami H, Weiderpass E. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in swedish women: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e4026-e4037.
54. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(7):1103-11.
55. Greenberg I, Stampfer MJ, Schwarzfuchs D, Shai I; DIRECT Group. Adherence and success in long-term weight loss diets: the dietary intervention randomized controlled trial (DIRECT). *J Am Coll Nutr.* 2009;28(2):159-68.

3.1.6 Material Complementar

eQuadro 1. Estratégia de busca em todas as bases de dados

MEDLINE (via PubMed)

#1 ("ketogenic diet"[MeSH Terms] OR ("ketogenic"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "ketogenic diet"[All Fields]) OR ("diet, carbohydrate-restricted"[MeSH Terms] OR ("diet"[All Fields] AND "carbohydrate-restricted"[All Fields]) OR "carbohydrate-restricted diet"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "carbohydrate"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "low carbohydrate diet"[All Fields]) OR (very-low[All Fields] AND ("carbohydrates"[MeSH Terms] OR "carbohydrates"[All Fields] OR "carbohydrate"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields]))

#2 (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) OR ("weight loss"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "weight loss"[All Fields]))

#3 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])

#4 #1 AND #2 AND #3

Cochrane Clinical Trials - CENTRAL

"ketogenic diet":ti,ab,kw or "low carbohydrate diet":ti,ab,kw or "very-low carbohydrate diet":ti,ab,kw and "weight loss":ti,ab,kw OR "cardiovascular risk factors":ti,ab,kw

ScienceDirect

"ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "Very-low carbohydrate diet" AND "Weight loss" OR "cardiovascular risk factors" AND "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized clinical trial" OR "randomized trial" NOT review

ClinicalTrials.gov

"ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "very-low carbohydrate diet" AND "weight loss" OR "cardiovascular risk" | Closed Studies | Interventional Studies | Adult, Senior

LiLACS

"dieta cetogenica" OR "dieta pobre em carboidratos" AND "perda de peso" OR "fator de cardiovascular" AND "ensaio clínico aleatorizado" OR "ensaio clínico randomizado"

Scopus

"ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "Very-low carbohydrate diet" AND "Weight loss" OR "cardiovascular risk factors" TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized clinical trial" OR "randomized trial") AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "cp") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "no") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "sh"))

SciELO; OPENGREY.EU, NYAM.org, ClinicalEvidence.com

"ketogenic diet" OR "low carbohydrate diet" OR "Very-low carbohydrate diet" AND "Weight loss" OR "cardiovascular risk factors" AND "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial"

DissOnline.de

"kohlenhydratarme Diät" AND "kardiovaskuläre Risikofaktoren"

eQuadro2. Imputações realizadas

Fonte	Limitação	Medida tomada
Foster et al, ¹ 2003	Resultados apresentados em porcentagem.	Seguindo o proposto por Furukawa et al. ² (2006), forma imputados os valores encontrados na metanálise de Noordman et al. ³ (2006), que usaram o estudo de Foster et al. ¹ (2003).
McAuley et al, ⁴ 2006	Relatou apenas as médias finais dos parâmetros em seus resultados.	Apesar de ser possível computar médias finais e mudanças absolutas numa mesma metanálise, preferiu-se calcular as diferenças ponderadas das médias e imputar os DP mediante análise do coeficiente de correlação de dois outros estudos ^{6, 7} que possuíam período de seguimento semelhante e todos os dados necessários, para evitar confundimentos nos gráficos de dispersão em floresta. O cálculo utilizado pode ser visto em Higgins et al. ⁸ (2011). Análises de sensibilidade foram realizadas e não houve evidência de mudanças nos resultados.
Shai et al, ⁹ 2008	Não reportou as médias finais e seus DP, tampouco os DP das diferenças entre médias.	Tentou-se por p-valor, ⁸ mas os valores de DP não ficaram consistentes com os demais estudos. Diante disso, imputaram-se as médias ponderadas dos desvios-padrão dos outros dois estudos com 24 meses de duração e espaço amostral semelhante, ^{1, 11} para cada parâmetro.

eQuadro 3. Textos completos excluídos da análise

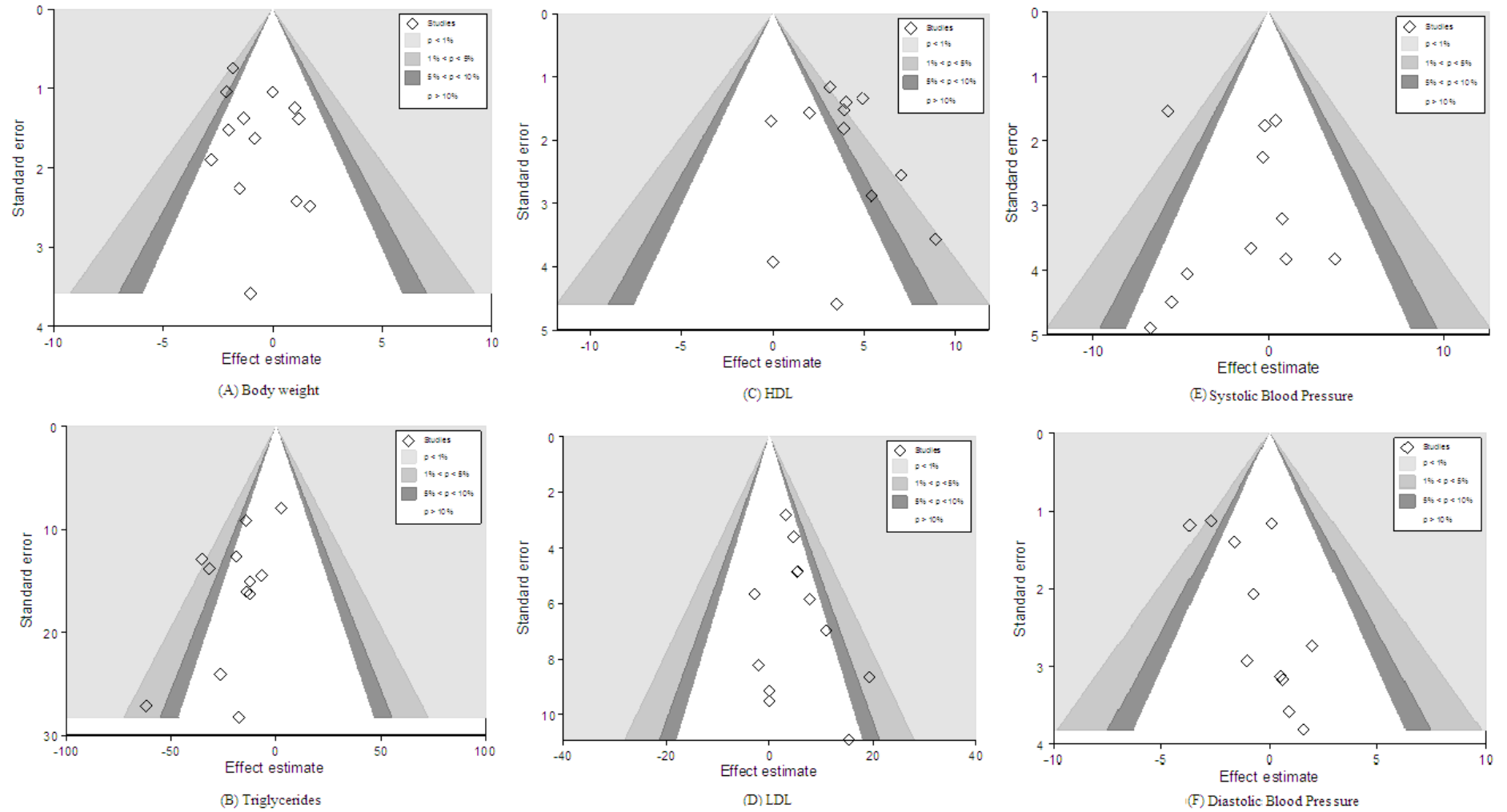
Estudo	Localização	Motivo
Aydin et al ¹²	Alemanha	Duração Inadequada (6m).
Bluher et al ¹³	Israel	Não relatou resultados necessários. Comparou nível de adipocinas com perda de peso.
Elhayany et al ¹⁴	Israel	Conteúdo inadequado de carboidratos na intervenção.
Fuentes et al ¹⁵	EUA	Não relatou resultados necessários. Objetivou relatar mudanças morfológicas no coração.
Goldstein et al ¹⁶	Israel	
Honemann et al ¹⁷	Alemanha	Duração inadequada (6m).
Keogh et al ¹⁸	Australia	Conteúdo inadequado de carboidratos na intervenção.
Leichtle et al ¹⁹	Israel	Não relatou os resultados necessários.
Samaha et al ²⁰	EUA	Duração inadequada (6m).
Tsai et al ²¹	EUA	Mesmos resultados de Stern et al., 2004
Yancy et al ²²	EUA	Intervenção farmacológica concomitante.

Quadro 4. Grupos experimentais dos estudos

Estudo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupos escolhidos
Brinkworth et al, ⁷ 2009	RC.<20gCHO/d. Aumentou para 40g	RC. 46%CHO, 30%LIP	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Dansinger et al, ²³ 2005	<20g CHO/d, aumentou ate 50g	40% CHO, 30% PTN, 30%LIP	Dietas dos pontos + exercicios	Vegan com 10% LIP	Grupos 1 e 4
Davis et al, ²⁴ 2009	<25g nas duas primeiras semanas. 5g de aumento por sem	RC. 25%LIP.	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Dyson et al, ²⁵ 2010	<40gCHO/d.	500kcal RC e <30%LIP	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Foster et al, ¹ 2003	20gCHO/d. aumento gradual de 5g	RC. 60%CHO e 25%LIP	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Foster et al, ¹⁰ 2010	20gCHO/d. aumento gradual de 5g	RC. 55%CHO e 30%LIP	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Gardner et al, ²⁶ 2007	<20g CHO/d. Aumentou ate 50g	40% CHO, 30% PTN, 30%LIP	55%-60% CHO e <10% gordura saturada.	Vegan with 10% LIP	Grupos 1 e 4
Iqbal et al, ¹¹ 2010	30gCHO/d	500kcal RC e <30%LIP.	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Lim et al, ²⁷ 2010	4% CHO, 60% LIP.	70% CHO, 10% LIP.	50% CHO, 30%LIP.	Sem intervenção	Grupos 1 e 2
McAuley et al, ⁴ 2006	20g/d (2 sem); 50g/d (8 sem); aumento gradual	40% CHO, 30% PTN, 30%LIP	Dieta convencional.	Nenhum	Grupos 1 e 3
Shai et al, ⁹ 2008	20g por 2 meses. Aumentou para 120g.	RC. <30% LIP	RC. 35% LIP.	Nenhum	Grupos 1 e 2
Stern et al, ⁶ 2004	<30gCHO/d.	500kcal RC e <30%LIP.	Nenhum	Nenhum	Grupos 1 e 2
Truby et al, ²⁸ 2006	20g CHO/d.	Dietas dos pontos + exercicios	Substituição de refeições	Restrição lipídica + exercicios	Grupos 1 e 3

Abreviações: CHO, Carboidratos; RC, Restrição calórica; d, Dia; LIP, Lipídio; PTN, Proteína

eFigura 1 - Gráficos de dispersão em funil com contornos realçados para (A) P, (B) Triglicérides, (C) HDL, (D) LDL, (E) Pressão Arterial Sistólica e (F) Pressão Arterial Diastólica.



Referências Material Complementar

1. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2082-90.
2. Furukawa TA, Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, Watanabe N. Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59(1):7-10.
3. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):285-293
4. McAuley KA, Smith KJ, Taylor RW, McLay RT, Williams SM, Mann JI. Long-term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(2):342–349.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG.: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed April 01, 2012.
6. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140(10):778-785.
7. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):23–32.
8. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed April 01, 2012.
9. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359(3):229-41.
10. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):147–157.
11. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9);1733–1738.
12. Aydin G. Auswirkungen einer Gewichtsreduktion durch eine kohlenhydratarme Diät auf kardiovaskuläre Risikofaktoren [Elektronische Ressource]. Deutsche Zentralbibliothek für Medizin, 2009

13. Bluher M, Rudich A, Kloting N, et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention. *Diabetes Care*. 2012;35(2):342–349.
14. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3): 204-209.
15. Fuentes L, Waggoner AD, Mohammed BS, et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(25): 2376-2381.
16. Goldstein T, Kark JD, Berry EM, Adler B, Ziv E, Raz I. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients : a randomized controlled trial. *E-Spen Eur E J Clin Nutr Metab*. 2011;6(4):e178-e186.
17. Honemann I, Ranke C, Austel A, et al., Veränderungen kardiovaskulärer Risikofaktoren unter drei aktuell diskutierten Ernährungsstrategien zur Gewichtsreduktion. *Aktuel Ernährungsmed*. 2010; 35: 227–235.
18. Keogh JB, Brinkworth GD, Clifton PM. Effects of weight loss on a low-carbohydrate diet on flow-mediated dilatation, adhesion molecules and adiponectin. *Br J Nutr*. 2007;98(4):852–859.
19. Leichtle AB, Helmschrodt C, Ceglarek U, et al. Effects of a 2-y dietary weight-loss intervention on cholesterol metabolism in moderately obese men. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(5):1189–1195.
20. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2074-81.
21. Tsai AG, Glick HA, Shera D, Stern L, Samaha FF. Costeffectiveness of a low-carbohydrate diet and a standard diet in severe obesity. *Obes Res*. 2005;13:1834–1840.
22. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):136-145.
23. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the atkins, ornish, weight watchers, and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(1):43-53.
24. Davis NJ, Tomuta N, Schetcher C, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1147–1152.
25. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. An assessment of low-carbohydrate or low-fat diets for weight loss at 2 year’s follow-up. *Diabet Med*. 2010;27(3):363–368.

26. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and Learn Diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z weight loss study: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297(9):969-977.
27. Lim SS, Noakes M, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a low carbohydrate, low fat or high unsaturated fat diet compared to a no-intervention control. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(8):599-607.
28. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ*. 2006;332(7553):1309-1314.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente dissertação somam-se ao atual corpo de evidência científica que atesta o papel das dietas cetogênicas muito restritas em carboidratos contra a obesidade, numa avaliação inédita de ensaios clínicos aleatórios com 12 meses ou mais de duração, corroborando a importância do uso de metanálises como uma ferramenta na avaliação de diferentes condutas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. **Advancing excellence in health care**. 2012. AHRQ Publication No. 12-P014-EF, Rockville. Disponível em: <<http://www.ahrq.gov/about/profile.htm>>. Acesso em: 28 jul. 2012.

ALLEN, I.E.; OLKIN, I. Estimating time to conduct a meta-analysis from number of citations retrieved. **JAMA**, v. 282, n. 43, p. 634-635, 1999.

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Guidelines for counseling 3 postmenopausal women about preventive hormone therapy. **Ann. Intern. Med.**, v. 117, n. 2 p.1038-1041, 1992.

ANTMAN, E. M. et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. **JAMA**. v. 268, n. 54, p. 240-248, 1992.

BORENSTEIN, M. et al. **Introduction to Meta-analysis**. Chichester: WILEY, 2009. 495 p.

BURTON, G. W.; INGOLD, K. U. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. **Science**, v. 224, n. 31, p. 569-573, 1984.

CANESQUI, A. M; GARCIA, R. W. D. **Antropologia e nutrição: um diálogo possível**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2005. 306 p.

CARNIE, J.A. Eggs and cholesterol. **Lancet**, v. 7970, n. 2, p. 1182-1189, 1976.

CATCHPOLE, B. N. Smooth muscle and the surgeon. **Aust. N. Z. J. Surg.**, v. 59, n. 3, p. 199-208, 1989.

CHALMERS, I.; HEDGES, L. V.; COOPER, H. A brief history of research synthesis. **Eval Health Prof.**, v. 25, n. 2, p. 12-37, 2002.

CONTRERAS, E. 12 novos hábitos para emagrecer. **Revista Boa Forma**. São Paulo: Abril, n. 56, p. 58, 2012.

COOK, D. J.; SACKETT, D. L.; SPITZER, W. O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta Analysis. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 48, n. 1, p. 167-71, 1995.

EGGER, M.; EBRAHIM, S.; SMITH, G. D. Where now for meta-analysis? **Int. J. Epidemiol.**, v. 31, n. 2, p. 1-5, 2002.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, v. 315, n. 7109, p. 629-634, 1997.

EIDELMAN, R. S. et al. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. **Arch. Intern. Med.**, v. 164, n. 32, p. 1552-1556, 2004.

FERRARI, T. A. **Metodologia da ciência**. Rio de Janeiro: KENNEDY, 1974. 509 p.

- FERREIRA, VA.; MAGALHAES, R. Nutrição e promoção da saúde: perspectivas atuais. **Cad. Saúde Pública**, São Paulo, v. 23, n. 7, p. 3-9, 2007 .
- FLETCHER, R. W.; FLETCHER, S.E. **Epidemiologia Clínica**: Elementos essenciais. São Paulo:ARTMED, 2006. 467 p.
- FREIMAN, J.A. et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. **N. Engl. J. Med.**, v. 299, n. 13, p. 690-694, 1978.
- GAZIANO, J. M. et al. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 669, n. 5, p. 249-259, 1992.
- GLASS, G.V. Primary, secondary, and metaanalysis of research. **Educ. Res.** v. 5, n. 2, p. 3-8, 1976.
- GLASZIOU, P. et al. When are randomised trials unnecessary? picking signal from noise. **BMJ.**, v. 334, n. 1243, p. 349-351, 2007.
- GOODROW, E.F. et al. Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations. **J. Nutr.**, v. 136, n. 10, p. 2519-224, 2006.
- GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 328, n. 7454, p. 1490-1499, 2004.
- GUYATT, G. H. et al. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. **JAMA**, v. 268, n. 17, p. 2420-2425, 1992.
- GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 2; p. 924-926, 2008.
- GUYATT, G. H. et al. what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? **BMJ**, v. 336, n. 3, p. 995-998, 2008.
- HENNEKENS, C. H. et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, n. 18, p. 1145-1149, 1996.
- HERBERT, R. D.; GABRIEL, M. Effects of stretching before and after exercising on muscle soreness and risk of injury: systematic review. **BMJ**, v. 325, n. 7362, p. 468-478, 2002.
- HERRON, K. L.; FERNANDEZ, M. L. Are the current dietary guidelines regarding egg consumption appropriate? **J. Nutr.**, v. 134, n. 1, p. 187-190, 2004.
- HILL, G. B. Archie Cochrane and his legacy. An internal challenge to physicians' autonomy? **J. Clin. Epidemiol.**, v. 53, n. 12, p. 1189-1192, 2000.

HULLEY, S. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. **JAMA**, v. 280, n. 5, p. 605-613, 1998.

HUMPHREY, L. L.; CHAN, B. K.; SOX, H. C. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 137, n. 3, p. 273-84, 2002.

KANNEL, W.B. et al. Comparison of serum lipids in the prediction of coronary heart disease. Framingham study indicates that cholesterol level and blood pressure are major factors in coronary heart disease; effect of obesity and cigarette smoking also noted. **R. I. Med. J.**, v. 48, p. 243-50, 1965.

KATZ, D. L. et al. Egg consumption and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. **Int. J. Cardiol.**, v. 99, n. 1, p. 65-70, 2005.

KOCHE, J. C. **Fundamentos da metodologia científica**: teoria da ciência e iniciação à pesquisa. 14 ed. Rio de Janeiro: VOZES, 2007. 182 p.

LEWIS, S. J. et al. Early enteral feeding versus “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. **BMJ**, v. 323, n. 32, p. 773-776, 2001.

LIND, J. **A treatise of the scurvy: in three parts - containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease: together with a critical and chronological view of what has been published on the subject**. Edinburgh: SANDS, MURRAY AND COCHRAN, 1753, 34p.

MANCHIKANTI, L. et al. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. **Pain Physician**, v. 12, n. 1, p. 35-72, 2009.

MANCHIKANTI, L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 1: introduction and general considerations. **Pain Physician**. v. 11, n. 3, p. 161-186, 2008.

MARCONI, M. A., LAKATOS, E. M. **Metodologia científica**. 5. ed. São Paulo: ATLAS, 2010. 312 p.

MCALISTER, F.A. et al. The medical review article revisited: has the science improved? **Ann. Intern. Med.**, v. 131, n. 92, p. 947-951, 1999.

MESAS, A. E. et al. Selected eating behaviours and excess body weight: a systematic review. **Obes. Rev.**, v. 13, n. 2, p. 106-35, 2012.

MILLER, E. R. et al. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. **Ann. Intern. Med.**, v. 142, n. 32, p. 37-46, 2005.

MOHER, D.; TRICCO, A.C. Issues related to the conduct of systematic reviews: a focus on the nutrition field. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 88, n. 2, p. 1191-1999, 2008.

- MULROW, C.D. The medical review article: State of the science. **Ann. Intern. Med.**, v. 106, n. 32, p. 485–488, 1987.
- MULROW, C.D. Rationale for systematic reviews. **BMJ**, v. 309, n. 2, p. 597–9, 1994.
- NJIKE, V. et al. Daily egg consumption in hyperlipidemic adults: effects on endothelial function and cardiovascular risk. **Nutr. J.**, v. 9, n. 2, p. 28-34, 2010.
- OMENN, G. S. et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, n. 18, p. 1150-1155, 1996.
- OXMAN, A. D.; GUYATT, G. H. The science of reviewing research. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 703, n. 54, p. 125-133, 1993.
- PAI, M. et al. Systematic reviews and metaanalyses: an illustrated, step-by-step guide. **Natl. Med. J. India.**, v. 17, n. 43, p. 86-95, 2004.
- PEARSON, K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. **BMJ**, v. 3, n. 4, p. 1243-1246, 1904.
- PETO, R. et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? **Nature**, v. 290, n. 2, p. 201-208, 1981.
- PLACKETT, R.L. Studies in the history of probability and statistics: The principle of the arithmetic mean. **Biometrika**, v. 45, n. 20, p. 130-135, 1958.
- ROSSOUW, J.E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 7, p. 321-333, 2002.
- SACKS, H.S. et al. Meta-analysis: an update. **Mt. Sinai. J. Med.**, v. 63, n. 31, p. 216-224, 1996.
- SAMPIERI, R. H.; COLLADO, C. H; LUCIO, P. B. **Metodologia da pesquisa**. 3. ed. São Paulo: McGRAW HILL, p. 96-115, 2006.
- SAVI, M. G. M.; SILVA, E. L. O fluxo da informação na prática clínica dos médicos residentes: análise na perspectiva da medicina baseada em evidências. **Ci. Inf.**, v. 38, n. 3, p. 32-36, 2009.
- SCHUNEMANN, H. J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med.**, v. 174, n. 605, p. 14-22, 2006.
- SHARPE, D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. **Clin. Psychol. Rev.**, v. 17, n. 8, p. 881-901, 1997.
- SHEKELLE, P.G. et al. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. **J. Gen. Intern. Med.**, v. 19, n. 32, p. 380-389, 2004.

SHRIER, I. et al. The interpretation of systematic reviews with meta-analyses: an objective or subjective process? **BMC Med. Inform. Decis. Mak.**, v. 21, n. 8, p. 19-23, 2008.

SOFER, S. et al. Greater weight loss and hormonal changes after 6 months diet with carbohydrates eaten mostly at dinner. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 10, p. 2006-2014, 2011.

STICH, H. F.; ROSIN, M. P.; VALLEJERA, M. O. Reduction with vitamin A and beta carotene administration of proportion of micro nucleated buccal mucosal cells in Asian betel nut and tobacco chewers. **Lancet**, v. 1657, n. 243, p. 1204-1206, 1984.

TURNER, W.D. Session I: the role of fats. **Postgrad. Med. J.**, v. 56, n. 1, p. 538-547, 1980.

VIVEKANANTHAN, D. P. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. **Lancet**, v. 361, n. 43, p. 2017-2023, 2003.