Tatiana Sadalla Collese

**Efeito do consumo de frutas, legumes e verduras na saúde
cardiovascular em adolescentes: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Heráclito Barbosa de
Carvalho

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Collese, Tatiana Sadalla

Efeito do consumo de frutas, legumes e verduras na saúde cardiovascular em
adolescentes: uma revisão sistemática / Tatiana Sadalla Collese. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Heráclito Barbosa de Carvalho.

Descritores: 1.Doenças cardiovasculares 2.Frutas 3.Legumes 4.Verduras
5.Síndrome X metabólica 6.Hipertensão 7.Hiperglicemia 8.Obesidade abdominal
9.Hipertigliceridemia 10.Adolacente 11.Revisão sistemática

USP/FM/DBD-450/16

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família. Aos meus pais, Patrícia Fenyves Sadalla Collese e João Batista Collese Júnior, e a minha irmã, Sabrina Sadalla Collese. Muito obrigada pelo amor, apoio e incentivo em todo e cada momento de minha vida.

Gostaria de agradecer aos meus avós, Magda Fenyves Sadalla, Maria Terezinha de Camargo Collese, Felício Sadalla e João Batista Collese. Vocês são minha grande admiração e orgulho.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Heráclito Barbosa de Carvalho, pela paciência, amizade e dedicação. Muito obrigada pelos sábios ensinamentos, desde conceitos científicos até filosofias de vida. É uma enorme satisfação ser a sua orientanda!

Ao Prof. Catedrático Luis Alberto Moreno Aznar por sua humildade e confiança, dignas de se admirar. Um profissional brilhante e, sobretudo, um ser humano exemplar. Muito obrigada por me presentear com a melhor oportunidade da minha vida! Minhas palavras são insuficientes para expressar em detalhe, tamanha a gratidão, pelas portas que me abriste para o mundo, à pesquisa, e o melhor de tudo, guiada pelo seu Grupo GENUD.

Necessitaria escrever uma tese para relatar tantas experiências inesquecíveis: São muitas as histórias compartilhadas, os ensinamentos recebidos, as dificuldades, as risadas, bailes... Mas deixo apenas minha eterna gratidão aos queridos membros do Grupo de Pesquisa YCARE: Augusto César F. de Moraes, Andrew Mello, Elsie Forkert, Erica Yanaguihara, Gabriel Andreuccetti, Gabriel Cucato, Gabriela Serrati, Livia Garcia, Marcus Vinícius Nascimento, Paulo Toazza, Raphael Serruya, Regina Célia V. Campelo, Tara Rendo-Urteaga. E a todos os membros do Grupo de Pesquisa GENUD, em especial a: Alba Santaliestra, Alex Gomez, Cris Julian, Esther González, Iris Iglesia (Evolución), Laura Ibañez, Maribel Mesana, Mary Miguel, Naiara Moreira (Brasi), Pilar Meléndez (Jefa), Pilar de Miguel, Sara Estecha, Silvia Bel-Serrat. Vocês são minha família “Brasimaña” que quero levar para o resto da vida.

Agradeço aos membros da banca do Exame de Qualificação, Prof. Dr. Moacyr Roberto Cuce Nobre, Profa. Dra. Sonia Tucunduva Philippi, Profa. Dra. Adriana Garcia Peloggia de Castro, pelas importantes contribuições para esta pesquisa.

À coordenação, aos docentes, pesquisadores, colaboradores e amigos do Departamento de Medicina Preventiva pelos aprendizados, tolerância, conselhos, e tantos cafés compartilhados.

Aos amigos e fiéis parceiros de almoço, Regina Célia V. Campelo e Cleiton Fiorio. Muito obrigada pelo apoio e carinho sempre, fazendo a alegria e companheirismo prevalecerem sobre toda e qualquer dificuldade.

A todos os meus queridos amigos que sempre me motivaram e ajudaram a tornar esse processo mais feliz e divertido.

À república mais linda e colorida, Marina Norde, Manuela Mendes, Patrícia Milanello, Isabela Rocha, e Joice Arseni.

À Genésia Rosa de Jesus Wattanabe, por ser a principal responsável pelo meu amor ao alimento. Envio aos céus toda a gratidão e saudades que sinto no coração.

À FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP) pelo auxílio à pesquisa (Processo nº 2013/21179-9), vigente a partir de primeiro de Abril de 2015.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA NESTA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: formato adaptado de *International Comittee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE QUADROS, FIGURA E TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
	1.1 Epidemiologia das doenças cardiovasculares	1
	1.2 Indicadores de risco para as doenças cardiovasculares	2
	1.3 Hábitos e comportamentos que participam da historia natural das doenças cardiovasculares	4
	1.4 Período da adolescência	5
	1.5 Justificativa.....	6
2	OBJETIVO.....	7
3	MÉTODOS.....	8
	3.1 Identificação dos estudos.....	8
	3.2 Critérios de elegibilidade.....	13
	3.3 Critérios de exclusão	14
	3.4 Avaliação e análise dos dados.....	15
	3.5 Avaliação de qualidade.....	16
	3.6 Meta-análise	16
	3.7 Aspectos éticos	16
	3.8 Financiamento	16
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO.....	24
	5.1 Consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular	26
	5.2 Aspectos metodológicos	29
6	CONCLUSÃO.....	31
7	COMENTÁRIOS GERAIS.....	32
8	ANEXOS.....	33
9	REFERÊNCIAS.....	37

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	Milímetros de mercurio;
g:	Gramas;
cm:	Centímetro;
mg/dL:	Miligramas por decilitro;
MJ:	Megajoule.

LISTA DE SIGLAS

DCV:	Doenças Cardiovasculares;
OMS:	Organização Mundial da Saúde;
LDL:	Lipoproteínas de Baixa Densidade Colesterol;
HDL:	Lipoproteínas de Alta Densidade Colesterol;
CC:	Circunferência da Cintura;
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
FLV:	Frutas, Legumes e Verduras;
NYPANS:	<i>National Youth Physical Activity and Nutrition Study;</i>
ERICA:	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes;
MOOSE:	<i>Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology;</i>
MEDLINE:	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online;</i>
CINAHL:	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature;</i>
PROSPERO:	<i>Prospective International Bank of Systematic Reviews;</i>
MesH:	<i>Medical Subject Headings;</i>
NHBPEP:	<i>National High Blood Pressure Education Program;</i>
NGHS:	<i>National Growth and Health Study;</i>
ADA:	<i>American Diabetes Association;</i>
NHANES:	<i>National Health and Nutrition Examination Survey;</i>
DONALD:	<i>Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally/Designed;</i>
Young-HUNTII:	<i>Young health survey in Nord-Trøndelag;</i>
QFA:	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar;
F:	Frutas;
SF:	Frutas e Suco de Frutas;
LV:	Legumes e Verduras;
F/LV:	Frutas ou Legumes e Verduras;
TG:	Triglicerídeos;
PS:	Pressão Arterial Sistólica;
SM:	Síndrome Metabólica;
ND:	Não Disponível;
IMC:	Índice de Massa Corporal.

LISTA DE QUADROS, FIGURA E TABELAS

- Quadro 1** - Bases de dados eletrônicas utilizadas para as buscas de publicações científicas e suas principais finalidades
- Quadro 2** - Descritores e seus respectivos termos utilizados na revisão sistemática
- Quadro 3** - Definição dos critérios de elegibilidade de acordo com o tipo de estudo incluído na revisão sistemática
- Quadro 4** - *Check-list MOOSE* para estudos observacionais adaptado ao Português
- Quadro 5** - Exemplo do formulário de extração dos dados da revisão sistemática sobre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes
- Figura 1** - Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre o consumo de frutas, legumes e verduras na saúde cardiovascular em adolescentes
- Tabela 1** - Número de artigos encontrados por descritor de saúde cardiovascular, de acordo com cada base de dados eletrônica
- Tabela 2** - Características dos estudos elegíveis na revisão sistemática de associações entre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes
- Tabela 3** - Descrição dos estudos sobre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes: exposição e desfecho, medidas de associação, e covariáveis avaliados
- Tabela 4** - Associações significativas encontradas nos estudos sobre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes

RESUMO

Collese TS. Efeito do consumo de frutas, legumes e verduras na saúde cardiovascular em adolescentes: uma revisão sistemática. [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: O consumo de frutas, legumes e verduras é pouco frequente entre os adolescentes, e o possível efeito deste consumo na saúde cardiovascular durante esta faixa etária é indefinido. **Objetivo:** Verificar se existe associação entre o consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes (obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, e síndrome metabólica). **Métodos:** Registrou-se esta revisão sistemática no PROSPERO (CRD42013004818) para realizar uma revisão sistemática em seis bases de dados eletrônicas (Biomed Central, CINAHL, MEDLINE, PsycINFO, Scopus, Web of Science). Considerou-se o período desde a criação destas bases de dados até sete de Dezembro de 2015 como data mais recente para a atualização das buscas. A estratégia de busca utilizou os seguintes grupos de descritores: faixa etária; frutas, legumes e verduras; indicadores de risco cardiovascular; estudos transversais ou coorte. Os critérios de elegibilidade foram: Artigos em Inglês, Espanhol e Português; estudos originais; amostra composta de adolescentes (dez a 19 anos de idade segundo a organização mundial de saúde); descritores de acordo com os indicadores de risco cardiovascular estabelecidos para adolescentes. Artigos potencialmente elegíveis foram selecionados por dois revisores separadamente. **Resultados:** Foram identificados 5632 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 102 artigos potencialmente relevantes permaneceram para a leitura na íntegra. Após seleção, 11 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos (dez transversais, uma coorte). As principais razões para a exclusão dos estudos foram classificação da adolescência diferente da preconizada pela Organização Mundial de Saúde, o consumo de frutas, legumes e verduras analisado como parte de um padrão alimentar (por exemplo, juntamente com peixes, laticínios ou cereais), e os indicadores de risco cardiovascular que não foram especificados ou que diferiram das definições estabelecidas. Os artigos avaliaram a ingestão de frutas, legumes e verduras em diversas unidades de medida, utilizando-se questionários de frequência de consumo alimentar (54.5%), recordatório alimentar de 24 horas (27.3%) e registro alimentar (18.2%). Além disso, o consumo de frutas, legumes e verduras foi avaliado separadamente (54.5%), em conjunto (36.4%), apenas legumes e verduras (9.1%), e um estudo incluiu suco de frutas (9.1%). Um terço dos estudos mostraram associações significativas entre o consumo de frutas, legumes e verduras e a pressão arterial sistólica, obesidade abdominal, triglicérides, HDL colesterol e síndrome metabólica. **Conclusão:** As associações entre o consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes são inconsistentes. Isto se deve provavelmente à heterogeneidade nos métodos utilizados para avaliar/classificar o consumo e/ou definir o risco cardiovascular neste grupo etário. Uma vez que os benefícios deste consumo já são bem estabelecidos na saúde cardiovascular de adultos, ainda são necessários estudos adicionais que abordem alta qualidade metodológica para melhor compreender esse fenômeno nos adolescentes.

Descritores: Doenças cardiovasculares; Frutas; Legumes; Verduras; Síndrome X metabólica; Hipertensão; Hiperglicemia; Obesidade abdominal; Hipertrigliceridemia; Adolescente; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Collese TS. Effect of fruit and vegetable consumption on cardiovascular health in adolescents: a systematic review. [Dissertation] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Background: Fruit and vegetable consumption is infrequent among adolescents, and the possible effect of this consumption on cardiovascular health during this age group is undefined. **Aim:** To investigate the association between fruit and vegetable consumption on cardiovascular risk indicators in adolescents (abdominal obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, hypertension and metabolic syndrome). **Methods:** This systematic review was registered in PROSPERO (CRD42013004818), and a systematic review searching electronic databases (Biomed Central, CINAHL, MEDLINE, PsycINFO, Scopus, Web of Science) from inception to December 7, 2015 was conducted. The search strategy used the following sets of descriptors related to: age group; fruits and vegetables; cardiovascular risk indicators; cross-sectional and cohort studies. Eligibility criteria were: Articles in English, Spanish and Portuguese; original studies; sample of adolescents (10-19 year-old according to World Health Organization); descriptors according to the cardiovascular risk indicators. Potentially eligible articles were selected by two reviewers separately. **Results:** A total of 5632 articles were identified. After reading the titles and abstracts, 102 potentially relevant articles remained for full reviewed. After selection, 11 articles meeting the inclusion criteria were included (10 cross-sectional; 1 cohort). The main reasons for study exclusion were misclassifying adolescence, assessing fruits and vegetables as part of a food pattern (for example, together with fish, dairy, or cereal), and cardiovascular risk indicators that were not specified or that differed from the definitions established. Articles evaluated fruit and vegetable intake in diverse units, using food frequency questionnaires (54.5%), 24-hour-dietary-recalls (27.3%), and food records (18.2%). In addition, fruit and vegetable consumption were assessed separately (54.5%), together (36.4%), or only vegetables (9.1%); and 1 article included fruit juice (9.1%). A third of the studies showed significant inverse associations of fruit and vegetable intake with systolic blood pressure, abdominal obesity, triglycerides, HDL cholesterol, and metabolic syndrome. **Conclusion:** The associations between fruit and vegetable consumption and adolescent cardiovascular risk indicators are inconsistent. Since the benefits of this consumption are well established in adult cardiovascular health, further studies are necessary, addressing high methodological quality to better understand this phenomenon in adolescents.

Descriptors: Cardiovascular Disease; Fruits; Vegetables; Metabolic Syndrome X; Hypertension; Hyperglycemia; Abdominal Obesity; Hypertriglyceridemia; Adolescent; Systematic Review.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia das doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de transtornos cardíacos e vasculares que representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Fazem parte deste grupo, doenças como: cardiopatias reumáticas, doenças hipertensivas, doenças isquêmicas do coração, doenças cardiopulmonares e da circulação pulmonar, doenças cerebrovasculares, doenças das artérias, das arteríolas e dos capilares, doenças das veias, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos (1).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012 ocorreram 17,5 milhões de mortes por DCV (31% de todos os óbitos globais registrados), a maioria delas devido à doença coronariana (7,4 milhões de mortes) e ao acidente vascular cerebral (6,7 milhões de mortes). Mais de 75% das mortes por DCV são registradas em países de baixa e média renda. As DCV podem interferir no desenvolvimento social e econômico de um país ou região, sobretudo pelas complicações e óbitos prematuros decorrentes destas doenças (2).

No Brasil, estima-se que 34% das mortes em adultos atribuem-se às DCV (3). As internações hospitalares no país, decorrentes destas doenças, geram custos superiores a 750 milhões de dólares por ano (4). Embora as DCV, em sua maioria, estejam associadas ao envelhecimento populacional, é importante ressaltar que existem maneiras de interferir, tanto na prevenção, quanto para evitar as suas complicações. Uma destas formas seria pela identificação de manifestações clínicas precoces. Outra seria atuando nos componentes que participam da História Natural de cada uma destas doenças, como por exemplo, comportamentos e hábitos saudáveis – alimentação saudável, atividade física, sono, e não uso de tabaco e álcool, entre outros. Desta forma, pode-se atribuir a estes componentes uma conotação genérica de indicador de risco para DCV (5, 6).

1.2 Indicadores de risco para as doenças cardiovasculares

Um dos principais indicadores de risco para DCV é a aterosclerose, uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação e depósito de lipídios e tecido fibroso dentro dos vasos sanguíneos. Este depósito ocorre lentamente ao longo dos anos, iniciando-se na infância e com manifestações clínicas mais tardias, decorrentes da lesão e obstrução parcial ou total dos vasos – principalmente a camada íntima da artéria. É de se ressaltar, dentre outros componentes, a existência de um distúrbio metabólico nos indivíduos acometidos por esta doença (1).

Em 1920, Kylin, estudioso do diabetes *mellitus*, relacionou pela primeira vez a resistência insulínica a um grupo de distúrbios metabólicos (7). Após quase setenta anos, Reaven (1988) observou que outros indicadores de risco, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, e dislipidemia, também se agrupavam em indivíduos resistentes à insulina. Ele, então, descreve e destaca a importância clínica desta aglomeração de fatores, definindo-a como "Síndrome X", que posteriormente passa a ser entendida como síndrome metabólica (8).

Atualmente, a síndrome metabólica é conhecida pelo conjunto de três ou mais indicadores de risco cardiovascular, que preveem alto risco de desenvolver diabetes *mellitus* e DCV (9). Estes indicadores são: HAS, obesidade abdominal, resistência insulínica e dislipidemia [frações elevadas de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) colesterol, e frações baixas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) colesterol] (10).

A HAS, isoladamente, é considerada um indicador de risco cardiovascular relevante devido a sua alta prevalência nas populações e associação com a morbimortalidade pelas DCV (11). A HAS relaciona-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo, como por exemplo, coração, encéfalo, rins, vasos sanguíneos, e alterações metabólicas (12). O diagnóstico desta doença nos adultos é definido pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão em valores superiores a 115 e 75 milímetros de mercúrio (mmHg) nas pressões sistólicas e diastólicas, respectivamente. Já o critério diagnóstico de HAS para crianças e adolescentes baseia-se no conceito de que a pressão arterial juvenil varia de acordo com a idade e o crescimento corporal, sendo incompatível utilizar uma classificação única para este fim, tal como é realizado

em adultos (13). Dessa forma, a pressão arterial em crianças e adolescentes pode ser classificada por percentis, na qual níveis inferiores ao percentil 90 são considerados normais (11). A mortalidade por DCV eleva-se de maneira progressiva com o aumento dos níveis pressóricos de forma linear, contínua e independente (12).

A HAS está associada com o envelhecimento, mas também se observa associação com a obesidade, especialmente a abdominal. A obesidade abdominal é caracterizada pelo excesso de gordura na região central e dentro da cavidade peritoneal, e menor expansão do tecido adiposo periférico (14). É um importante indicador de risco cardiovascular, pois este tipo de acúmulo de adiposidade contribui para reações inflamatórias e disfunções endoteliais, as quais podem levar a eventos cardiovasculares (15). Várias medidas indiretas podem ser utilizadas para se estimar a obesidade abdominal. O perímetro de circunferência da cintura (CC) é amplamente adotado para tal (14), já que esta medida se relaciona positivamente com a adiposidade visceral e a resistência insulínica, bem como com o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo II e DCV (9). Além disso, a obesidade abdominal favorece o aumento de ácidos graxos livres na corrente sanguínea, e diminui a sensibilidade dos receptores à insulina na membrana celular (16). Esse processo pode resultar em resistência insulínica, a qual é definida pela menor capacidade deste hormônio em estimular a captação de glicose a partir dos tecidos periféricos (9). Indivíduos resistentes à insulina permanecem com os níveis glicêmicos mais elevados, caracterizando a hiperglicemia e, conseqüentemente, podem desenvolver diabetes *mellitus* tipo II (9). A contribuição da resistência insulínica nas DCV é complexa, mas esta resistência parece associar-se à regulação positiva de citocinas inflamatórias e induzir a adesão de células endoteliais (9). Nesse sentido, a glicemia de jejum é frequentemente medida para se detectar e prevenir tanto o diabetes *mellitus* como também o infarto do miocárdio, entre outras DCV (17).

A dislipidemia envolve alterações no perfil lipídico, as quais geralmente se expressam por frações elevadas de triglicerídeos e LDL colesterol, e/ou frações baixas de HDL colesterol (18). O HDL colesterol é considerado um preditor independente e inverso para as DCV, devido à sua capacidade de participar no transporte reverso de colesterol (transporta o excesso de colesterol das células periféricas para a excreção hepática), reduzir a oxidação, inflamação e trombose, melhorar a função endotelial e reparar e promover a sensibilidade e secreção insulínica (19).

Quando as frações de HDL colesterol são baixas, e associadas a frações elevadas de triglicerídeos, a susceptibilidade ao risco cardiovascular aumenta (18).

Considerando que existem diversas classificações para a síndrome metabólica, a *International Diabetes Federation* (IDF) padronizou esta classificação, para identificar adultos em risco de DCV, e permitir a comparação entre estudos epidemiológicos (9). Todavia não existe uma padronização para avaliar o risco de síndrome metabólica em crianças e adolescentes; e as utilizadas em adultos podem ser inapropriadas para este grupo etário devido às constantes alterações fisiológicas relacionadas à idade e à maturação sexual (20, 21). A IDF propõe uma classificação de síndrome metabólica para crianças e adolescentes, considerando o percentil como ponto de corte, além do sexo, etnia e idade (20).

1.3 Hábitos e comportamentos que participam da História Natural das doenças cardiovasculares

Os hábitos e comportamentos de estilo de vida estão relacionados com o desenvolvimento das DCV. Dentre eles destacam-se o consumo de tabaco e álcool, sedentarismo e inatividade física, e alimentação pouco saudável (5). Tais comportamentos são potencialmente modificáveis, e estas modificações são consideradas uma das intervenções mais relevantes na prevenção e tratamento das DCV (9).

O *Diabetes Prevention Program* demonstrou que uma intervenção nos comportamentos de estilo de vida reduziu 41% da incidência de síndrome metabólica em adultos, quando comparada ao placebo (22). Essa intervenção envolveu atividade física moderada e alimentação saudável, incluindo fibras, frutas, legumes e verduras (FLV) (22). Traremos aqui um destaque especial ao consumo FLV, por ser o foco principal no contexto deste trabalho.

O aumento do consumo de FLV é frequentemente sugerido como componente chave para a promoção da saúde cardiovascular (23). Este grupo de alimentos constitui importante fonte de nutrientes tais como água, fibras, potássio, ácido fólico, vitaminas e fitoquímicos, particularmente antioxidantes (24). Estes nutrientes atuam por meio de vários mecanismos, por exemplo, na redução do estresse oxidativo, redução da pressão arterial, restabelecimento do perfil lipídico, e aumento da sensibilidade à insulina (25).

Várias revisões sistemáticas e meta-análises encontraram associações consistentes entre o consumo de FLV e um menor risco de desenvolver DCV, diabetes *mellitus*, câncer e outras doenças crônicas em adultos (26, 30). Há também evidências de que a inclusão de FLV pode ser uma estratégia eficaz para o controle do peso corporal (31, 32). Segundo outra revisão sistemática realizada por Dauchet e colaboradores (2006) (25), o risco cardiovascular em adultos pode ser reduzido em até 4% para cada porção adicional diária de frutas e verduras; e em 7% para o consumo de frutas.

As frutas, legumes e verduras podem ser encontrados em diversas cores, formatos, tamanhos, sabores, perfumes e texturas. Também podem ser consumidos crus, picados, em purês, sopas, sucos, vitaminas, ou em incontáveis combinações e preparações culinárias. Ainda, estão disponíveis frescos, congelados, enlatados, desidratados, liofilizados, entre outros (23). Apesar de toda esta diversidade, e de seus benefícios serem bastante difundidos, raramente as pessoas atingem a recomendação estabelecida pela OMS de cinco porções diárias (33).

1.4 Período da adolescência

A ingestão de FLV pelos adolescentes geralmente é inadequada (34, 35). Em 2004, apenas 0,9% dos jovens americanos entre 12 e 18 anos atingiram a recomendação de FLV (36). De acordo com o *National Youth Physical Activity and Nutrition Study* (NYPANS), em 2010, 28,5% dos adolescentes consumiam menos de uma porção de fruta ao dia; e 33,2% ingeriam menos de uma porção de legumes e verduras ao dia (37).

Recentemente, o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), realizado em 2013-2014, ressaltou que a ingestão de frutas pelos adolescentes brasileiros (12 a 17 anos) foi considerada muito baixa (38). Dentre os vinte alimentos mais consumidos por este grupo etário no Brasil, as bebidas açucaradas compõem os seis mais prevalentes. Já as hortaliças, foram os alimentos menos frequentes, enquanto as frutas sequer se incluíram nesta lista. Apenas 18% dos meninos entre 12 e 13 anos relataram ingerir frutas com regularidade (38).

Este consumo insuficiente de FLV é alarmante, visto que a adolescência é uma fase fundamental para o estabelecimento de um estilo de vida saudável, que contemple comportamentos capazes de influenciar o estado nutricional e a saúde ao longo da vida (39). Além disso, a adolescência é um período relevante para o incentivo do consumo de FLV, já que as necessidades nutricionais estão elevadas, a fim de suportar o rápido crescimento e desenvolvimento do indivíduo (34). Dessa forma, estudos longitudinais sobre os padrões alimentares durante essa faixa etária são fundamentais, para melhor se compreender seu papel no risco das DVC e assim, contribuir com as recomendações de FLV necessárias à saúde cardiovascular do jovem (34).

Entretanto, ainda não há consenso sobre a quantidade de FLV adequada à nutrição dos adolescentes, e as diretrizes atuais baseiam-se em estudos realizados com adultos. Essa lacuna gera dúvidas sobre a recomendação de FLV para a saúde cardiovascular dos adolescentes, principalmente por se tratar de uma população em constantes e intensas alterações morfológicas e fisiológicas, as quais podem influenciar os valores utilizados para classificar o risco cardiovascular nesta faixa etária (20). Outra possível explicação para essa inconsistência na literatura seriam as diferentes abordagens metodológicas, técnicas de análise e definições de resultados utilizados nos estudos de consumo alimentar, as quais estão potencialmente sujeitas a diversas fontes de erros, tanto aleatórios como sistemáticos (40). Verifica-se que a ausência de instrumentos validados e reprodutíveis, que possibilitem a medição do consumo de FLV com acurácia, constitui-se uma das maiores dificuldades que persiste ao se estudar a relação dieta e doença (41). Contudo, a habilidade variável dos indivíduos em relatar a ingestão alimentar, também pode influenciar este resultado (42, 43).

1.5 Justificativa

Diante destas heterogeneidades metodológicas encontradas na literatura e da lacuna de informações sobre adolescentes, as revisões sistemáticas são necessárias. A revisão sistemática pode auxiliar a fornecer subsídios para se conhecer, tanto as metodologias utilizadas para avaliar o consumo de FLV, quanto as metodologias adotadas para classificar o risco cardiovascular nessa população. Dessa forma, este estudo permite investigar as possíveis associações que compreendem esta relação.

2 OBJETIVO

Verificar se existe associação entre o consumo de frutas, legumes e verduras e os indicadores de risco cardiovascular em adolescentes.

3 MÉTODOS

Foi elaborada uma revisão sistemática concebida e conduzida de acordo com as diretrizes do *check-list Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (44). No início deste estudo não foram encontradas outras revisões sistemáticas similares nas bases de dados eletrônicas *Biomed Central*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Web of Science*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Scopus*, ou *PsycINFO*; nem no *Prospective International Bank of Systematic Reviews* (PROSPERO). Sendo assim, o presente protocolo de pesquisa foi registrado no PROSPERO mediante número CRD42013004818.

3.1 Identificação dos estudos

As pesquisas foram realizadas em seis bases de dados eletrônicas (BioMed Central, MEDLINE, Web of Science, CINAHL, Scopus, PsycINFO), as quais são apresentadas na Quadro 1. Considerou-se o período desde a criação destas bases de dados até 31 de Março de 2015 como data mais recente para as buscas. A estratégia de busca foi registrada no Centro Nacional de Informações Biotecnológicas (*United States National Library of Medicine*) para receber atualizações constantes das publicações, até 7 de dezembro de 2015.

Quadro 1 - Bases de dados eletrônicas utilizadas para as buscas de publicações científicas e suas principais finalidades

Base de Dados	Endereço Eletrônico	Finalidade
BioMed Central	https://www.biomedcentral.com/	Ciência, Tecnologia e Medicina
MEDLINE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	Literatura Biomédica e Saúde
WEB OF SCIENCE	http://apps.webofknowledge.com	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, artes e humanidades)
CINAHL	www.ebscohost.com/cinahl/	Enfermagem e Saúde
Scopus	https://www.scopus.com/	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, tecnologia, medicina, artes e humanidades)
PsyCHINFO	www.apa.org/psycinfo/	Ciências Comportamentais e Saúde Mental

O elevado número de bases de dados foi escolhido a fim de minimizar o viés de seleção e publicação dos artigos. Além disso, as referências dos artigos selecionados foram analisadas, e os autores correspondentes foram contatados para identificar outros estudos potencialmente relevantes.

Os descritores e seus respectivos termos utilizados para as pesquisas nas bases de dados eletrônicas foram localizados na lista do *Medical Subject Headings (MeSH Terms)*, disponível na *United States National Library of Medicine*, e estão apresentados no Quadro 2. Dentro de cada linha foi utilizada a lógica *booleana* com o operador “OR” (aditivo), e entre as linhas o operador “AND” (delimitador). Tais descritores e seus respectivos termos relacionados foram inseridos nas bases de dados de acordo com a seguinte ordem:

1. População: *Adolescent*
2. Tipo de Estudo: *Cohort Study or Cross-sectional Study*
3. Exposição: *Fruit or vegetable*
4. Desfechos: Indicadores de risco cardiovascular (itens 4 ao 10 da Quadro 2 foram adicionados separadamente).

Quadro 2 - Descritores e seus respectivos termos utilizados na revisão sistemática

Descritores*	Termos relacionados
1. <i>Adolescent</i>	<i>Adolescent OR Adolescence OR Young OR Youth OR Teenager OR Teenage OR Teen</i>
2. <i>Fruit or Vegetable</i>	<i>Fruit OR Vegetable</i>
3. <i>Cohort Study or Cross-sectional Study</i>	<i>Cohort Study OR Longitudinal Study OR Followup OR Analysis Cohort OR Cross Sectional Study OR Prevalence Study OR Survey</i>
4. <i>Systolic Blood Pressure</i>	<i>Systolic Blood Pressure OR High blood pressure OR Hypertension</i>
5. <i>Waist Circumference</i>	<i>Abdominal Obesity OR Waist circumference OR Abdominal Fat OR Adiposity OR Central Adiposity OR Central Fat OR Central Fatness OR Central Obesity OR Centrally Distributed Fat OR Centrally Distributed Obesity OR Truncal Fat OR Truncal Obesity OR Trunk Adiposity OR Trunk Fat OR Trunk Obesity</i>
6. <i>Fasting Blood Glucose</i>	<i>High Blood Glucose OR Hyperglycemia OR Glucose intolerance OR Insulin resistance</i>
7. <i>Triglycerides</i>	<i>Triglycerides OR hypertriglyceridemia OR Triacylglycerol OR Dyslipidemia</i>
8. <i>LDL Cholesterol</i>	<i>LDL Cholesterol OR Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
9. <i>HDL Cholesterol</i>	<i>HDL Cholesterol OR High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
10. <i>Metabolic Syndrome</i>	<i>Metabolic Syndrome OR Plurimetabolic Syndorme OR Metabolic syndrome x OR Syndrome x OR Ideal cardiovascular health</i>

* O operador *booleano* "AND" foi utilizado entre os descritores para restringir as buscas.

Cada variável apresentada foi classificada de acordo com órgãos internacionais, e estão descritas abaixo:

1. *Adolescent*: Segundo a definição da OMS, adolescentes são indivíduos entre 10 e 19 anos de idade (45).

2. *Fruit or Vegetable*: Considerou-se frutas e suco de fruta natural, legumes, verduras.

3. *Cross-sectional Study*: O estudo transversal é uma análise da relação entre a doença (ou demais características relacionadas à saúde) e outras variáveis de interesse, em um mesmo tempo definido (46). A presença ou ausência da doença é estudada numa amostra representativa e em determinado momento (46). Nesse tipo de estudo, a sequência temporal de causa e efeito geralmente não pode ser elucidada, pois este avalia a prevalência da doença ou da variável analisada (46).

***Cohort Study*:** O dicionário de Epidemiologia de Oxford (2008) (46) define coorte como estudo epidemiológico analítico no qual subconjuntos de uma população podem definir quem são, foram ou poderão ser expostos no futuro a um fator de risco ou proteção de uma determinada doença ou condição. A principal característica deste estudo é a observação de um grupo por um período (habitualmente anos), em comparação às taxas de incidência em grupos que diferem entre si pelos níveis de exposição (46).

4. *Systolic Blood Pressure*: Trata-se da medida de pressão arterial verificada durante a contração ventricular para expulsar o sangue às demais partes corporais, indicativa da força do fluxo nas artérias (12). De acordo com o *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP), a pressão arterial deve ser medida com o sujeito sentado em local tranquilo por 10 minutos, com a coluna apoiada e os pés no chão. Recomenda-se medi-la duas vezes, com um intervalo de 10 minutos entre cada uma das medidas (47). Os pontos de corte utilizados para classificar a hipertensão arterial sistêmica em adolescentes são superior ao percentil 90, ou superior ao percentil 95, ajustado para a idade, sexo e altura (10).

5. Waist Circumference: Segundo a OMS (48), a circunferência da cintura é o ponto médio entre a última parte palpável da costela e o topo da crista ilíaca, e deve ser medida por meio de fita métrica inelástica que promova uma tensão constante de 100 gramas. O sujeito deve estar de pé, com as pernas unidas, os braços ao lado do corpo, com o peso uniformemente distribuído, e vestindo o mínimo de roupa possível. O sujeito deve estar relaxado, e as medições devem ser realizadas ao final de uma expiração normal. Cada medida deve ser repetida duas vezes; Caso estas medidas diferenciem-se em menos de 1centímetro (cm) entre si, a média entre ambas deve ser calculada. Se esta diferença exceder 1 cm, as duas medidas devem ser repetidas (48).

Apesar de existirem diversos pontos de corte para classificar a obesidade abdominal em adolescentes (15), de acordo com a IDF o percentil 90 deve ser considerado (20).

6. Fasting Blood Glucose: A glicemia de jejum pode ser mensurada através da coleta de sangue para avaliar os níveis de glicose nele presentes. Esta coleta deve ser realizada com, no mínimo, oito horas de jejum. O ponto de corte para a glicemia de jejum alterada, segundo a *American Diabetes Association* (ADA), é maior ou igual a 100 miligramas/decilitro (mg/dL) (20).

Como critérios para a definição das frações lipídicas (triglicerídeos; LDL e HDL colesterol) utilizou-se a classificação da *National Growth and Health Study* (NGHS), uma vez que esta considera a idade, sexo e etnia (20).

7. Triglycerides: Os triglicerídeos são frações lipídicas provenientes da alimentação, e também são formados pelo organismo. Para a classificação de hipertrigliceridemia considerou-se o percentil maior ou igual a 90 (20).

8. LDL cholesterol: Conhecido como o colesterol “ruim”, o LDL colesterol deve ser avaliado através da fórmula de Friedewald: $\text{LDL colesterol} = \text{Colesterol Total} - \text{HDL colesterol} - \text{Triglicerídeos}/5$ (49). Esta fórmula é válida para concentração plasmática de triglicerídeos inferior a 400 mg/dL, pois acima disso, os valores de LDL colesterol são subestimados (49). O resultado de LDL colesterol é considerado alterado em adolescentes quando maior que 155 mg/dL (50).

9. HDL cholesterol: O HDL colesterol geralmente é caracterizado como “bom” colesterol. Para a classificá-lo como alterado, considerou-se o percentil menor ou igual a 10 (51).

10. Metabolic Syndrome: A síndrome metabólica é descrita como aglomeração de anomalias metabólicas que levam ao aumento de doenças cardiovasculares e mortalidade (10). Embora não existam critérios definidos para essa síndrome na adolescência, as cinco características mais comumente observadas e, portanto, as que foram contempladas nesta revisão sistemática são: hipertensão arterial sistólica (percentil maior ou igual a 90 para idade, sexo e altura), obesidade abdominal (percentil maior ou igual a 90 para idade e sexo), glicemia de jejum alterada (valor maior ou igual a 100 mg/dL), triglicerídeos elevados (percentil maior ou igual a 90 para idade e sexo), e HDL colesterol baixo (percentil menor ou igual a 10 para idade e sexo) (20).

Dois pesquisadores de diferentes áreas da Epidemiologia – Ciência da Nutrição e da Atividade Física - avaliaram os artigos de forma independente. As discordâncias entre estes revisores foram resolvidas por consenso, e um terceiro revisor foi consultado quando esse consenso não foi possível. Os artigos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade e de exclusão.

3.2 Critérios de elegibilidade

Para serem incluídos, os estudos deveriam apresentar amostra composta por adolescentes, com idade maior ou igual a dez anos até menor ou igual a 19 anos, e delineamento observacional. Para tanto, os critérios de elegibilidade foram definidos de acordo com o tipo de estudo (Quadro 3). Os componentes da síndrome metabólica foram estabelecidos como os desfechos principais, uma vez que estes são comumente utilizados para indicar risco cardiovascular (9).

Em caso de dados provenientes de um mesmo estudo que foram publicados em duplicata, ambos os artigos foram mantidos quando estes analisaram desfechos diferentes.

Quadro 3 - Definição dos critérios de elegibilidade de acordo com o tipo de estudo incluído na revisão sistemática

Critério de Elegibilidade	Estudo Transversal	Estudo de Coorte
População	Amostra populacional representativa de adolescentes (≥ 10 a ≤ 19 anos), selecionados aleatoriamente.	Adolescentes (≥ 10 a ≤ 19 anos) com exposição e desfecho analisados nessa faixa etária.
Exposição	Consumo de frutas, legumes e verduras.	
Desfecho	Indicadores de risco cardiovascular [pressão arterial sistólica, circunferência da cintura, glicemia de jejum, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) colesterol, lipoproteínas de alta densidade (HDL) colesterol, e síndrome metabólica]*. Estas variáveis podem ser analisadas individualmente e/ou combinadas (por exemplo, síndrome metabólica).	

*Outros termos relacionados estão descritos no Quadro 2 (itens 4 ao 10).

3.3 Critérios de exclusão

Os estudos foram excluídos caso preenchessem um ou mais dos seguintes critérios:

- 1) Incluir amostra de indivíduos com menos de dez anos ou mais de 19 anos de idade;
- 2) Estudos experimentais (ensaios clínicos), pois nosso objetivo foi investigar como a população geral se comportou em um ambiente livre de interferência de um pesquisador;
- 3) Artigos de revisão ou livros; ou
- 4) Incluir populações com condições clínicas específicas, como por exemplo, hipertensão, obesidade e diabetes *mellitus*, ou indivíduos em uso fármacos para DCV.

3.4 Avaliação e análise dos dados

Artigos potencialmente elegíveis foram selecionados por meio da seguinte sequência:

- 1) Identificação de artigos publicados em Inglês, Espanhol e Português;
- 2) Seleção de título dos artigos;
- 3) Seleção de resumo dos artigos; e
- 4) Leitura do artigo na íntegra para determinar se preenchiam os critérios de elegibilidade.

Tais artigos foram salvos no gerenciador de referências *EndNote Web* versão 3.1 (Thomson Research Soft., Carlsbad, Estados Unidos). O *check-list MOOSE* (44) foi aplicado por dois pesquisadores separadamente (*Tatiana Sadalla Collese* e *Marcus Vinicius Nascimento Ferreira*), a fim de avaliar o percentual de itens corretamente relacionados em cada artigo potencialmente relevante (Anexo A). A leitura, avaliação e extração dos dados dos artigos originais foram realizadas de forma independente pelos mesmos pesquisadores.

Após seleção preliminar dos títulos e resumos, os artigos identificados como potencialmente relevantes foram impressos para a leitura na íntegra. Os dados extraídos de cada um destes artigos incluíram autor, título/nome do estudo, citação e detalhes para contato, e os critérios de elegibilidade (descritos no Quadro 3). Quando os artigos não preencheram estes critérios de elegibilidade, a principal razão para a exclusão foi documentada com uma caneta vermelha na parte superior da capa de cada um deles. Dessa forma, criou-se um formulário de extração de dados para cada revisor, com detalhes adicionais sobre os artigos. Exemplos destes detalhes são: tamanho da amostra, configurações do estudo, definição da exposição e do desfecho e suas respectivas unidades de medida, análises estatísticas, possíveis vieses (fontes de financiamento, ajustes estatísticos), conclusões principais, comentários diversos dos autores do estudo, referências a outros estudos relevantes, limitações, e comentários diversos dos revisores.

Os autores dos artigos foram contatados para solicitar dados incompletos e/ou dúvidas sempre que necessário (um máximo de três tentativas de contatos durante três meses). Não foi possível obter contato com três autores e, embora um deles tenha correspondido, este declarou que o dado faltante não havia sido coletado.

3.5 Avaliação de qualidade

A avaliação de qualidade foi realizada com abordagem global do conjunto da literatura analisada, e não para cada artigo individualmente. Para tal, considerou-se viés como qualquer resultado ou inferência que desvie da verdade, ou processos que levem a este desvio (52). Por exemplo, deficiências na coleta, análise, interpretação, publicação e revisão de dados, as quais podem levar a conclusões que diferem sistematicamente dos resultados obtidos (52).

3.4 Meta-análise

Nesta revisão sistemática relatamos todos os resultados estatisticamente significantes; Contudo, não foi possível realizar meta-análise devido à ampla heterogeneidade dos estudos elegíveis, o que impossibilita a comparação entre estes resultados.

3.7 Aspectos éticos

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, mediante número 025/15 (Anexo C).

3.7 Financiamento

Esta dissertação possui apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, Bolsa de Mestrado, Processo número 2013/21179-9.

4 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados para cada descritor de saúde cardiovascular, de acordo com as bases de dados eletrônicas utilizada nesta revisão.

Tabela 1 - Número de artigos encontrados por descritor de saúde cardiovascular, de acordo com cada base de dados eletrônica

Descritor/ Base de Dados	Biomed Central	Medline	Web of Science	CINAHL	Scopus	Psycinfo	TOTAL
1. <i>Systolic Blood Pressure</i>	887	259	117	15	6	1	1285
2. <i>Waist Circumference</i>	504	456	374	13	4	0	1351
3. <i>Fasting Blood Glucose</i>	642	109	67	3	0	0	821
4. <i>Triglycerides</i>	347	102	36	2	7	0	494
5. <i>LDL Cholesterol</i>	279	76	33	1	6	1	396
6. <i>HDL Cholesterol</i>	282	57	27	1	4	1	372
7. <i>Metabolic Syndrome</i>	756	64	88	4	1	0	913
TOTAL	3697	1123	742	39	28	3	5632

Em relação aos indicadores de risco cardiovascular, a circunferência de cintura foi o mais abordado pela maioria dos artigos, seguido pela pressão arterial sistólica. Em contrapartida, o HDL colesterol foi o indicador menos analisado.

A Figura 1 ilustra o processo de seleção destes estudos. Após a exclusão de duplicatas (n 3057) e a revisão dos títulos e resumos, 102 artigos foram impressos para serem lidos e revisados na íntegra. A partir desta etapa, 16 artigos ainda permaneciam duplicados e foram excluídos, assim como outros 4 artigos que não foi possível acessá-los por completo.

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre o consumo de frutas, legumes e verduras na saúde cardiovascular em adolescentes

Os artigos elegíveis foram conduzidos nos Estados Unidos da America, Europa, Brasil e Arábia Saudita (Tabela 2). A maioria foram estudos transversais (90,9%). Embora foram encontrados artigos publicados desde 1998, verificou-se um interesse crescente por este campo nos últimos seis anos (72,7% dos artigos foram publicados após 2010). Dois artigos avaliaram a mesma população, o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (53, 54) e o *Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally/Designed Study* (DONALD) (55, 56). Entretanto, ambos foram incluídos nesta revisão, uma vez que analisaram desfechos diferentes ou exposições com outras covariáveis no modelo de ajuste.

O principal viés identificado foi o de informação, particularmente devido à ampla heterogeneidade nas metodologias aplicadas. Este fato limitou a possibilidade de se realizar meta-análise. Por exemplo, a Tabela 3 destaca que os artigos avaliaram o consumo de FLV usando questionários de frequência de consumo alimentar (54,5%), recordatório alimentar de 24 horas (27,3%) e registro alimentar (18,2%). Os estudos avaliaram as FLV separadamente (54,5%) ou em conjunto (36,4%); Incluíram apenas legumes e verduras (9,1%); E um artigo incluiu suco de frutas (9,1%). O consumo foi estimado utilizando diversas unidades de medida, embora a mais comumente adotada foi porção diária (54,5%). Outro importante viés de informação identificado foi que apenas três (57-59) artigos afirmaram utilizar questionário adaptado e validado para a respectiva população analisada.

Tabela 2: Características dos estudos elegíveis na revisão sistemática de associações entre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes*

Primeiro Autor	Ano de Publicação	Ano de Coleta	País	Nome do Estudo/Título do Artigo	Idade da Amostra (anos)	Amostra		Desenho de Estudo
						Total (n)	Meninas (%)	
Lloyd(60)	1998	1995	EUA	<i>Penn State Young Women's Health Study</i>	17	86	100	Transversal
Fasting(61)	2008	1995/ 1997	Noruega	<i>Young health survey in Nord-Trøndelag (Young-HUNTII)</i>	13 - 19	7908	50.4	Transversal
Pan (53)	2008	1999/ 2002	EUA	<i>National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)</i>	12 - 19	4450	49.2	Transversal
Bradlee (54)	2010	1988/ 1994	EUA	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)</i>	12 - 16	1803	52.7	Transversal
Damasceno (57)	2011	2009	Brasil	<i>The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice – an exploratory study</i>	12 - 17	794	57.3	Transversal
Mahfouz (58)	2012	--	Arábia Saudita	<i>Gender differences in cardiovascular risk factors among adolescents in Aseer Region, southwestern Saudi Arabia</i>	12 - 19	1869	33.2	Transversal
Cardoso (62)	2013	--	Brasil	<i>Anthropometric and biochemical parameters in adolescents and their relationship with eating habits and household food availability</i>	10 - 13	120	-	Transversal
Krupp(63)	2013	1985/ 1995	Alemanha	<i>Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally/Designed (DONALD) Study</i>	12 - 14 (estratificada)	85	52.9	Transversal
Shi(56)	2014	1986/ 1995	Alemanha	<i>Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally/Designed (DONALD) Study</i>	11 - 18	435	51.3	Coorte (10 anos)
Abreu (59)	2014	2008	Portugal	<i>Azorean Physical Activity and Health Study II</i>	15 - 18	1209	58.4	Transversal
Idelson (64)	2014	2007/ 2009	Itália	<i>Healthy behaviours and abdominal adiposity in adolescents from southern Italy</i>	14 - 17	478	57.3	Transversal

Siglas: EUA: Estados Unidos da América. *Adolescentes ≥ 10 a ≤ 19 anos de idade.

Tabela 3: Descrição dos estudos sobre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes*: exposição e desfecho, medidas de associação, e covariáveis avaliados

Primeiro Autor	Método de Avaliação da Exposição	Consumo de Frutas, Suco de Frutas, Legumes e Verduras	Desfecho	Índice Estatístico	Covariáveis no Modelo Ajustado
Lloyd 1998(60)	3 dias (2 semanais, 1 fim de semana) – registro alimentar	(porção/dia) F ou SF: 4.0 LV: 1.4	HDL colesterol, TG	-	ND
Fasting 2008(61)	QFA (auto-administrado)	(porção/dia) LV > 1	PS, CC	Razão de Chance	Idade, IMC, tabagismo, atividade física
Pan 2008(53)	1 dia – recordatório alimentar de 24h (entrevista padronizada)	(índice de qualidade da dieta) F: 3.1; LV: 5.2 Meninos = F: 2.7; LV: 5.1 Meninas = F: 3.5; LV: 5.2	SM (PS, CC, glicemia de jejum, TG, HDL)	Prevalência, Razão de Chance	Idade, IMC, sexo, etnia, nível de pobreza, atividade física
Bradlee 2010 (54)	1 dia – recordatório alimentar de 24h (entrevista computadorizada)	(porção/dia) Meninos = F: 1.1; LV: 3.2 Meninas = F: 1.0; LV: 2.8	CC	Prevalência	Idade, sexo, etnia, altura, assistir TV, desenvolvimento puberal, educação dos pais
Damasceno 2011 (57)	QFA	(porção/dia) F ≥ 2; LV ≥ 2	PS	Prevalência	ND
Mahfouz 2012 (58)	QFA (entrevista – semana prévia)	(porção/semana) F ≥ 1; LV ≥ 1	PS	Prevalência, Razão de Chance	ND
Cardoso 2013 (62)	QFA	(porção/dia) FLV ≥ 1	Glicemia de jejum, TG, LDL, HDL	Razão de Chance	ND
Krupp 2013 (63)	3 dias – registro alimentar online	(g/MJ) FLV: 33.2	PS	Coeficiente β	Idade, IMC, sexo
Shi 2014 (56)	3 days - 24-hour dietary recall	(g/dia) Meninos = FLV: 388.0 Meninas = FLV: 405.0	PS	Coeficiente β	Idade, IMC, sexo, desenvolvimento puber, fatores maternos
Abreu 2014 (59)	QFA (auto-administrado)	(g/day) Meninos = F: 200.1; LV: 107.8 Meninas = F: 215.3; LV: 217.9	CC	Razão de Chance	Idade, desenvolvimento puberal, ingestão de fibras e calórica total
Idelson 2014(64)	QFA (entrevista)	(porção/dia) FLV ≥ 5	CC	Prevalência	Idade, sexo

Siglas: QFA: questionário de frequência de consumo alimentar; F: frutas; SF: 100% suco de fruta; LV: legumes e verduras; FLV: frutas, legumes e verduras; MJ: megajoule; HDL: lipoproteína de alta densidade - colesterol; TG: triglicerídeos; PS: pressão arterial sistólica; CC: circunferência da cintura; SM: síndrome metabólica; LDL: lipoproteína de baixa densidade - colesterol; ND: não disponível; IMC: índice de massa corporal. *Adolescentes ≥ 10 a ≤ 19 anos de idade.

Conforme apresentado na Tabela 3, quatro artigos não disponibilizaram informação sobre ajuste para variáveis de confusão (57, 58, 60, 62). Os demais artigos ajustaram para diferentes variáveis, incluindo tabagismo, nível de pobreza e fatores maternos. Apesar disso, a maioria dos estudos ajustou para idade e sexo.

A Tabela 4 apresenta as associações descritas nos artigos de acordo com cada indicador de risco cardiovascular. O tipo de exposição analisado (frutas e/ou suco de frutas e/ou legumes e verduras) está descrito na mesma linha do primeiro autor do artigo. As colunas estão divididas em associações estatisticamente significativas (Sim) e não significativas (Não). Quando o artigo não avaliou determinado desfecho, ilustrou-se com um traço (-). Embora Pan e Pratt (65) avaliaram os indicadores de risco cardiovascular agrupados na síndrome metabólica, logo, esta síndrome foi considerada como um único desfecho. Portanto, a pressão arterial sistólica foi o resultado mais avaliado (45,5%), mas com apenas uma associação significativa com FLV (57). Quatro artigos analisaram a circunferência da cintura. Um encontrou uma associação significativa com FLV (54), enquanto que outro encontrou associação positiva com vegetais (59).

Tabela 4: Associações significativas encontradas nos estudos sobre consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes*

Primeiro Autor/ Desfecho	Pressão Arterial Sistólica		Circunferência da Cintura		Glicemia de Jejum		Triglicerídeos		LDL Colesterol		HDL Colesterol		Síndrome Metabólica	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Lloyd 1998(60)	-	-	-	-	-	-	F+SF		-	-	F+SF		-	-
Fasting 2008(61)		LV		LV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pan 2008(53)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F	
Bradlee 2010(54)	-	-	F/LV		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Damasceno 2011(57)	F/LV		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mahfouz 2012(58)		F/LV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cardoso 2013(62)	-	-	-	-		F/LV		F/LV		F/LV		F/LV	-	-
Krupp 2013(63)		FLV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shi 2014(56)		FLV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abreu 2014(59)	-	-	LV**		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Idelson 2014(64)	-	-		FLV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	1	4	2	2	-	1	1	1	-	1	1	1	1	-

Siglas: LDL: lipoproteína de baixa densidade - colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidade - colesterol; F: frutas; F+SF: frutas e suco de frutas; LV: legumes e verduras; F/V: frutas ou legumes e verduras; FLV: frutas, legumes e verduras.

*Adolescentes ≥ 10 a ≤ 19 anos de idade.

**Associação significativa positiva.

5 DISCUSSÃO

A revisão sistemática é definida pelo estudo estruturado de acordo com a literatura científica, o qual utiliza metodologia sistemática e explícita para identificar, selecionar e avaliar criteriosamente outros estudos sobre uma determinada questão (66). O objetivo desta sistematização é minimizar possíveis vieses, tanto na revisão da literatura, como na seleção e avaliação crítica de cada artigo (67). Sendo assim, a revisão sistemática pode auxiliar a fornecer subsídios para se conhecer, tanto as metodologias utilizadas para avaliar o consumo de FLV, quanto para as metodologias usadas para classificar o risco cardiovascular em adolescentes.

Dos 5632 artigos encontrados, somente 11 preencheram os critérios de elegibilidade e permaneceram neste estudo. Os principais motivos para a exclusão dos demais artigos foram: população - classificação da adolescência diferente da preconizada pela OMS (menores de dez anos ou maiores de 19 anos de idade); exposição - o consumo de FLV foi analisado como parte de um padrão alimentar (por exemplo, juntamente com peixes, laticínios ou cereais); e desfecho - os indicadores de risco cardiovascular não foram especificados, ou eram diferentes dos critérios de elegibilidade para esta revisão.

Dentre as associações encontradas nos artigos elegíveis, 31,3% foram significativas, relacionando-se ao consumo de frutas e/ou legumes e verduras e a pressão arterial sistólica (57), circunferência da cintura (54, 59), triglicérides (60), HDL colesterol (60) e síndrome metabólica (65). O número limitado de associações significativas encontradas, provavelmente, foi decorrente das diferentes abordagens metodológicas, técnicas de análise e definições utilizadas nos estudos, e aos erros aleatórios e sistemáticos que influenciam potencialmente os resultados (68). Além disso, é fundamental que as variáveis de confusão sejam apropriadamente ajustadas, a fim de compreender como os fatores de interesse se inter-relacionam com a população (69). Entretanto, apenas alguns estudos disponibilizaram os ajustes para os fatores de confusão (por exemplo, desenvolvimento puberal, educação dos pais, e consumo de fibras e de calorias diárias totais) e diferentes variáveis de confusão foram utilizadas, o que também pode ter influenciado a direção das associações observadas.

Considerando-se que somente estudos observacionais foram pré-definidos nesta revisão, é conhecido que este tipo de estudo epidemiológico presumivelmente apresenta nível limitado de evidência científica (70). A diferença entre associações espúrias, indiretas e causais é difícil de ser mensurada nos estudos observacionais (71); Por exemplo, é complexo se estabelecer uma sequência temporal, força e consistência de associação, e efeitos dose-resposta entre as variáveis envolvidas (72). Na tentativa de se reduzir o viés de seleção, foi estabelecido como critério de elegibilidade para esta revisão somente estudos com amostra populacional representativa de adolescentes e selecionados aleatoriamente (73).

O viés de publicação também foi minimizado, já que foram identificados mais estudos publicados sem associações significativas (sete artigos) do que estudos com associações significativas (quatro artigos). Além disso, os estudos sem associações significativas tendem a ser publicados na língua nativa dos pesquisadores, em revistas com menor visibilidade, e depois de intervalos de tempo mais longos (74, 75). Ainda, a estratégia de busca abordada selecionou artigos publicados em Inglês, Espanhol e Português (embora apenas artigos em inglês tenham sido elegíveis), e foi realizada em seis bases de dados eletrônicas distintas, o que também reduziu o viés de publicação.

O principal viés identificado nos estudos relaciona-se com a precisão na coleta de dados, particularmente devido à falta de validação das metodologias adotadas. Os estudos que aplicaram questionários não validados para a população-alvo podem apresentar falhas importantes, e seus resultados no consumo de FLV devem ser interpretados com cautela (73). Especificamente, este consumo pode ter sido classificado incorretamente (sub/superestimado), levando a erros diferenciais (76). O erro diferencial pressupõe que a incorreta classificação difere entre os adolescentes e distorce as estimativas das associações de consumo numa direção difícil de ser detectada (73). Apesar disso, outros estudos que aplicaram questionários validados, também encontraram resultados inconsistentes. Esta falta de associações se deve a múltiplos fatores, mas também é possível que os adolescentes, todavia, não demonstrem manifestações clínicas cardiovasculares, pois esta faixa etária ainda é relativamente jovem. Os indicadores de risco cardiovascular começam a se desenvolver em idades precoces, porém progridem silenciosamente por décadas antes de se tornarem clinicamente evidentes (77). Logo, relações importantes entre o consumo de FLV e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes podem estar obscurecidas.

5.1 Consumo de frutas, legumes e verduras e indicadores de risco cardiovascular

Pressão arterial sistólica

Cinco estudos investigaram a relação entre o consumo de FLV e a pressão arterial sistólica (56-58, 61, 63). Entretanto, apenas Damasceno et al. (57) encontraram associação significativa. Estes autores relataram níveis mais baixos de pressão arterial sistólica em adolescentes que consumiram FLV e sucos de frutas duas vezes ao dia ou mais ($p < 0,001$) em comparação àqueles que não consumiram. Os mecanismos pelos quais as FLV influenciam a pressão arterial permanecem indefinidos (56), mas estes alimentos são ricos em antioxidantes (78), potássio (55), magnésio (79), e fibras, nutrientes sugeridos para a redução dos níveis de pressão arterial (25).

Fasting et al. (61) categorizou o consumo de FLV em uma vez por dia ou mais. Esta categorização representa um ponto de corte baixo, considerando que a recomendação deveria ser de cinco porções diárias de FLV. Este baixo ponto de corte poderia explicar a falta de associações significativas entre a ingestão de FLV e a pressão arterial sistólica nos adolescentes deste estudo.

A única coorte elegível nesta revisão foi realizada durante 10 anos com crianças e adolescentes alemães, participantes do estudo *Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally/Designed Study* (DONALD) (56). Esta coorte encontrou associação significativa entre o consumo de FLV e níveis de pressão arterial sistólica em crianças no estágio pré puberal (antes do estágio de Tanner II); Porém, esta associação não foi observada em adolescentes já em desenvolvimento puberal. Independente do possível fator de confusão relacionado às alterações hormonais decorrentes desta faixa etária, os adolescentes consumiram menos FLV que as crianças (ajustado pelo consumo energético), pois estes tendem a padrões alimentares desestruturados, e a comer fora do lar mais frequentemente que as crianças (80); Estes comportamentos podem conduzir a dietas menos saudáveis em termos de ingestão de FLV (81). Tais achados podem, parcialmente, explicar por que essa associação não foi significativa nesta faixa etária. Shi et al. (56) concluíram que, em adolescentes saudáveis, o consumo de FLV já começa a influenciar os valores de pressão arterial, embora em magnitude mínima.

Circunferência da cintura

Em relação à circunferência da cintura, foram encontrados quatro estudos que analisaram esta medida com o consumo de FLV (54, 59, 61, 64). Bradlee et al.(54) observaram que a ingestão média de 4 porções de FLV diárias se associou a menores medidas de circunferência da cintura. Além disso, adolescentes com obesidade abdominal consumiram menos FLV que aqueles sem obesidade abdominal ($p=0,045$) (54). Uma possível explicação biológica para essa associação é o conteúdo de fibras nas FLV(82). Uma vez que as fibras tornam o processo digestivo mais lento e aumentam a saciedade, consumi-las pode reduzir a ingestão energética total (83). Além disso, as fibras podem melhorar a sensibilidade à insulina e estimular a oxidação lipídica (84). Outra explicação comportamental seria que o alto consumo de FLV pode refletir um estilo de vida mais saudável, e consequentemente, diminuir o consumo de açúcares e gorduras, os quais se relacionam à obesidade.

Abreu et al. (59) relataram que o consumo de legumes e verduras estava positivamente associado à obesidade central em meninos. Porém, tal estudo apresenta várias limitações, incluindo o desenho transversal, o que pode distorcer a relação temporal entre o consumo alimentar e a obesidade abdominal (85); a tendência dos obesos em subestimar o consumo alimentar em comparação aos magros (86).

Glicemia de jejum

Embora Cardoso et al. (62) não tenham encontrado associação significativa entre consumo de FLV e valores de glicemia de jejum, eles indicaram que a ingestão diária de frutas se comportou como fator protetor para a hiperinsulinemia, a qual se relaciona com o controle glicêmico (87). FLV são fontes importantes de fitoquímicos bioativos, compostos fenólicos, ácidos fenólicos, flavonóides, carotenóides, minerais e vitaminas (especialmente a vitamina C), os quais possuem potencial antioxidante (88). O estresse oxidativo representa um desequilíbrio entre os níveis de espécies reativas de oxigênio e de antioxidantes, e pode gerar distúrbios no metabolismo da glicose e hiperglicemia (89).

Lipoproteínas plasmáticas

Cardoso et al. (62) avaliaram a relação entre consumo de FLV e diferentes lipoproteínas plasmáticas, porém não encontraram associação significativa em nenhuma destas lipoproteínas. Já Lloyd et al. (60) encontraram associação significativa ($p=0,04$) entre o consumo de frutas e suco de frutas e a proporção de colesterol total para HDL colesterol em meninas de 17 anos de idade. Embora os mecanismos envolvidos nessa associação ainda sejam incertos, Lloyd et al. (60) sugerem que como as frutas são ricas em β -caroteno e α -tocoferol, possivelmente houve um aumento desses componentes na concentração plasmática das meninas que consumiram 4 porções de fruta por dia ou mais (60). Estes componentes, juntamente com o elevado teor de fibras das FLV, podem reduzir o estresse oxidativo, a agregação plaquetária e a síntese de colesterol hepático; e também podem aumentar a excreção fecal de ácidos graxos, os quais se associam a melhores perfis lipídicos (90).

Síndrome metabólica

Pan e Pratt (53) investigaram a relação entre a ingestão de FLV e o risco de síndrome metabólica com base nas definições propostas de pressão arterial sistólica, circunferência da cintura, glicemia de jejum, triglicérides e HDL colesterol. Seus resultados indicaram associação significativa entre o índice de alimentação saudável para frutas e menor risco de desenvolver síndrome metabólica em adolescentes americanos (razão de chance: 0,88; IC95%: 0,81-0,97), após ajuste para idade, sexo, etnia, nível sócioeconômico, índice de massa corpórea e atividade física (53). Estes autores sugerem que uma alimentação rica em FLV possui papel benéfico na prevenção da síndrome metabólica (53). Outros estudos também evidenciam que o aumento no consumo de FLV na adolescência já mostrou efeitos sobre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, e que o rastreamento deste consumo durante a vida pode indicar um menor risco de desenvolver síndrome metabólica na idade adulta (90-92).

5.2 Aspectos metodológicos

A fim de superar as limitações dos artigos revisados, estudos longitudinais com alta qualidade metodológica permanecem necessários para melhor compreender as possíveis associações entre o consumo de FLV e a saúde cardiovascular em adolescentes, visto que estas são bem estabelecidas nos adultos. Portanto, propõe-se as seguintes sugestões para pesquisas futuras, conforme descrito abaixo:

Tipo de estudo: Dez dos 11 artigos elegíveis são estudos transversais, os quais têm limitações, particularmente a impossibilidade de identificar relações temporais entre a exposição e o desfecho analisados (72). Essa limitação pode explicar parte das poucas associações encontradas nos estudos (85). Em contrapartida, os estudos transversais são bastante viáveis, de baixo custo, e são realizados com populações saudáveis e que, teoricamente, vivem em um ambiente livre de controle dos pesquisadores (85). Essas são questões importantes a serem consideradas, especialmente, ao se avaliar o consumo alimentar de seres humanos, visto que este é um sistema de interações complexas (41). Tais interações dificultam a avaliação da dieta através de uma abordagem linear, como por exemplo, nas abordagens adotadas com medicamentos em ensaios clínicos (41). Apesar disso, quando os estudos transversais forem inviáveis, e se houver disponibilidade de recursos financeiros, os estudos de coorte prospectivos devem ser priorizados, monitorando os adolescentes durante o período de seguimento, para inferir causalidade com maior grau de certeza (41). Além disto, as coortes prospectivas podem ser úteis para estabelecer recomendações mais apropriadas de FLV para a saúde cardiovascular do adolescente, considerando-se que nestes estudos é possível identificar os efeitos a longo prazo desta relação, e sem interferências do pesquisador (41).

População: Após a leitura dos 102 artigos na íntegra, 24 destes foram excluídos devido à classificação do período da adolescência distinta do preconizado pela OMS (45). Portanto, ao estudar essa população, deve-se considerar a faixa etária entre os dez e 19 anos de idade.

Métodos de avaliação de consumo alimentar: Não há consenso quanto ao melhor método de avaliação de consumo de FLV para adolescentes (93). Entretanto, ajustes estatísticos para a ingestão de energia diária total podem reduzir as variações e erros sistemáticos nessas avaliações. É muito importante validar os métodos de avaliação de

consumo alimentar usados em adolescentes (41), para incorporar pontos de corte plausíveis e baseados nas necessidades energéticas previstas, para quantificar as incoerências do relato de ingestão alimentar (94), e para ajustar a variabilidade intraindividual (95). Ainda, a integração de tecnologias inovadoras nas ferramentas de avaliação dietética pode aumentar a motivação dos adolescentes, providenciando interações divertidas a este processo de avaliação (96, 97).

Dose-resposta: Apesar da OMS recomendar o consumo de cinco porções/400 g de FLV (33) por dia, apenas Idelson et al. (64) consideraram esta recomendação, e identificaram que menos de 3% da sua amostra (14 a 17 anos de idade) a cumpriram. Como os estudos raramente adotaram tal recomendação de cinco porções diárias, e como os adolescentes muitas vezes não atingem esse consumo, é improvável que qualquer associação significativa com a saúde cardiovascular seja detectada (35). Portanto, a ausência de recomendação de FLV apropriada para adolescentes é uma limitação importante. Sugere-se que estudos futuros abordem a ingestão de FLV em intervalos de acordo com cada porção (ou 80 g) por dia, já que esta abordagem pode permitir a observação de um gradiente dose-resposta entre o consumo e os indicadores de risco cardiovascular. Ainda, políticas devem ser implementadas para aumentar a disponibilidade de FLV nas escolas (98, 99), enfatizando este consumo como alternativa à ingestão de bebidas açucaradas, doces e frituras (23).

Indicadores de risco cardiovascular: Foram utilizados múltiplos critérios para definir os indicadores de risco cardiovascular em adolescentes. Portanto, uma classificação unificada pode ser útil para estimar a prevalência global de risco cardiovascular em jovens, pois isso possibilitaria comparações válidas entre as nações (20).

Ajustes para os fatores de confusão: Embora os estudos elegíveis tenham incluído distintas covariáveis no modelo, por exemplo idade e sexo, outros fatores de confusão residual devem ser medidos e ajustados, como o estágio puberal, atividade física, tempo de comportamento sedentário, duração de sono, nível socioeconômico e fatores ambientais; Esses ajustes são particularmente importantes nos estudos com adolescentes, a fim de se evitar conclusões equivocadas (98, 100).

6 CONCLUSÃO

As associações entre consumo de FLV e indicadores de risco cardiovascular em adolescentes foram inconsistentes. Além disso, não existe uma recomendação padronizada para o consumo de FLV específica para esta faixa etária. A inconsistência destes resultados, provavelmente, foi decorrente da heterogeneidade dos métodos utilizados para avaliar e classificar o consumo de FLV, como também para definir o risco cardiovascular em adolescentes.

Estudos adicionais, que abordem alta qualidade metodológica, permanecem necessários para melhor compreender a adequação do consumo de FLV e o benefício da saúde cardiovascular em adolescentes, visto que esta relação é bem estabelecida em adultos. Entretanto, o consumo de FLV, desde jovem, pode representar benefícios à sua saúde cardiovascular.

7 COMENTÁRIOS GERAIS

Em princípio, pretendeu-se estimar o efeito do consumo de FLV em cada indicador do risco cardiovascular dos adolescentes (individual e combinado); E avaliar os métodos utilizados nos artigos elegíveis por meio do teste de heterogeneidade. No entanto, conforme explicado previamente, não foi possível conduzir a meta-análise, e estes objetivos foram adaptados dentro das condições oferecidas pelos artigos.

8 ANEXO A

Quadro 4 – Checklist MOOSE para estudos observacionais adaptado ao Português

Item n°	Recomendação	Reportado na página n°
A introdução deve incluir		
1	Definição do problema	1
2	Descrição da hipótese	7
3	Descrição dos desfechos do estudo	2 – 4
4	Tipo de exposição	4 – 5
5	Tipo de desenho de estudo considerado	6
6	População de Estudo	5
A estratégia de busca deve conter		
7	Qualificações dos pesquisadores	13
8	Estratégia de pesquisa, incluindo período de tempo na síntese e palavras-chave	8-12
9	Esforços para incluir todos os estudos disponíveis, incluindo contato com os autores	9
10	Base de dados eletrônicas pesquisadas	8 (Quadro 1)
11	Gerenciador de referências utilizado, nome e versão	14
12	Utilização de pesquisa manual (por exemplo, listas de referência de artigos obtidos)	9
13	Lista de citações localizadas e excluídas, incluindo justificativa	15
14	Método de tratamento de artigos publicados em línguas diferentes do inglês	14
15	Método de tratamento de resumos e estudos não publicados	Não Aplicável
16	Descrição de qualquer contato com autores	15
Os métodos devem incluir		
17	Descrição da relevância ou adequação dos estudos reunidos para avaliar a hipótese a ser testada	14
18	Justificativa para a seleção e codificação de dados	10-14
19	Documentação de como os dados foram classificados e codificados	15
20	Avaliação de fatores de confusão	Não aplicável
21	Avaliação da qualidade do estudo	15
22	Avaliação de heterogeneidade	Não aplicável
23	Descrição dos métodos estatísticos (por exemplo, descrição completa de modelos de efeitos fixos ou aleatórios, modelos de dose-resposta ou meta-análise)	Não aplicável
24	Fornecimento de tabelas e gráficos apropriados	8, 10, 13

Item nº	Recomendação	Reportado na página nº
Os resultados devem incluir		
25	Gráfico de meta-análise	Não aplicável
26	Tabela com informações descritivas para cada estudo elegível	20 – 21
27	Resultado de teste de sensibilidade	Não aplicável
28	Indicação de incerteza estatística dos resultados	23
Item nº	Recomendação	Reportado na página nº
A discussão deve incluir		
29	Avaliação quantitativa de viés	Não aplicável
30	Justificativa para exclusão	24
31	Avaliação de qualidade dos estudos elegíveis	24 – 25
A conclusão deve incluir		
32	Consideração de explicações alternativas para os resultados observados	31
33	Generalização das conclusões	31
34	Diretrizes para pesquisas futuras	29 – 30
35	Divulgação da fonte de financiamento	16

ANEXO B

Aceite para publicação do artigo intitulado “*Fruits and vegetables: what do we know about their role in adolescent cardiovascular health?*” na *Nutrition Reviews* (Fator de Impacto 5.56)

Decision on Revised Manuscript ID NUTR-REV-014-LA-01-2016.R2

Nutrition Reviews <onbehalfof+nfukagawa-nutr-rev+ilsi.org@manuscriptcentral.com> 2 December 2016 at 20:15
 Reply-To: nfukagawa-nutr-rev@ilsi.org
 To: tcollese@usp.br, tatiana.scollese@gmail.com
 Cc: nutritionreviews@ilsi.org

02-Dec-2016

Dear Miss Collese:

I am very pleased to report that your revised manuscript entitled "Fruits and vegetables: what do we know about their role in adolescent cardiovascular health?" has been evaluated and is now accepted for publication in *Nutrition Reviews*.

If you have not already done so, please have all authors complete and submit the attached declaration of interest form. The corresponding author is kindly requested to obtain the signatures of all authors and to return the completed forms to the editorial office in a single batch via either e-mail (nutritionreviews@ilsi.org) or fax (+1-202-659-3859).

Prior to publication, your files will be checked to ensure that they comply with the journal's style and production requirements. If anything further is needed, you will be contacted again.

Please note that due to the number of manuscripts currently awaiting publication, it may be up to six months before you receive final proofs for review. Your patience as your manuscript works its way through the queue will be sincerely appreciated.

Thank you again for the time and attention you devoted to this submission. We look forward to publishing this work in *Nutrition Reviews* and hope to receive other submissions from you in the future.

Sincerely,
 Dr. Naomi Fukagawa
 Editor in Chief, *Nutrition Reviews*
nfukagawa-nutr-rev@ilsi.org

COMMENTS FOR AUTHORS (if any were provided)

Handling Editor's Comments to Author:

Editor
 Comments to the Author:
 (There are no comments.)

Reviewer(s)' Comments to Author:

ANEXO C **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/02/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 025/15 intitulado: “EFEITO DO CONSUMO DE FRUTAS, LEGUMES E VERDURAS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.” apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Heráclito Barbosa de Carvalho

Pesquisador (a) Executante: Tatiana Sadalla Collese

CEP-FMUSP, 12 de Fevereiro de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. WHO Library Cataloguing -in-Publication Data. Geneva. 2011.
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Disease (CDVs). Geneva. 2015.
3. World Health Organization (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. 2014.
4. Bahia L, Coutinho ESF, Barufaldi LA, de Azevedo Abreu G, Malhão Tá A, Ribeiro de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12(12):440.
5. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circ*. 2005;112(13):2061-75.
6. Rouquayrol MZ, Silva MGCd. Epidemiologia e saúde. 7 ed. Rio de Janeiro 2013.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.
9. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015.
10. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61(2):381-8.
11. Battistoni A, Canichella F, Pignatelli G, Ferrucci A, Tocci G, Volpe M. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(4):381-8.
12. Hipertensão SBd. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. *Revista Hipertensão*. 2010.
13. Samuels J, Bell C, Samuel J, Swinford R. Management of Hypertension in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(12):107.

14. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World J Diabetes*. 2016;7(19):483-514.
15. Forkert ECO, Rendo-Urteaga T, Nascimento-Ferreira MV, de Moraes ACF, Moreno LA, de Carvalho HB. Abdominal obesity and cardiometabolic risk in children and adolescents, are we aware of their relevance? *Nutrire*. 2016.
16. Andrade MI, Oliveira JS, Leal VS, Lima NM, Costa EC, Aquino NB, et al. [Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review]. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(2):234-42.
17. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1988-93.
18. Welty FK. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(9):400.
19. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(3):267-70.
20. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.
21. Benmohammed K, Valensi P, Balkau B, Lezzar A. Metabolic syndrome in adolescents: definition based on regression of IDF adult cut-off points. *Public Health*. 2016;141:88-94.
22. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):611-9.
23. Lichtenstein AH. Fruits and Vegetables Get a Golden Halo Once Again: Is There More to the Story? *Circ*. 2015.
24. Pem D, Jeewon R. Fruit and Vegetable Intake: Benefits and Progress of Nutrition Education Interventions - Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2015;44(10):1309-21.
25. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136(10):2588-93.
26. Zhan J, Liu YJ, Cai LB, Xu FR, Xie T, He QQ. Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: a Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015:0.
27. Wu Y, Zhang D, Jiang X, Jiang W. Fruit and vegetable consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):140-7.

28. Wang Y, Li F, Wang Z, Qiu T, Shen Y, Wang M. Fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Lung Cancer*. 2015;88(2):124-30.
29. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490.
30. Shin JY, Kim JY, Kang HT, Han KH, Shim JY. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(4):416-25.
31. Newby PK. Plant foods and plant-based diets: protective against childhood obesity? *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1572s-87s.
32. Alinia S, Hels O, Tetens I. The potential association between fruit intake and body weight--a review. *Obes Rev*. 2009;10(6):639-47.
33. World Health Organization (WHO). Joint WHO/FAO Expert consultation on Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Geneva2002.
34. Larson NI, Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Story M. Trends in adolescent fruit and vegetable consumption, 1999-2004: project EAT. *Am J Prev Med*. 2007;32(2):147-50.
35. Diethelm K, Jankovic N, Moreno LA, Huybrechts I, De Henauw S, De Vriendt T, et al. Food intake of European adolescents in the light of different food-based dietary guidelines: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr*. 2012;15(3):386-98.
36. Kimmons J, Gillespie C, Seymour J, Serdula M, Blanck HM. Fruit and vegetable intake among adolescents and adults in the United States: percentage meeting individualized recommendations. *Medscape J Med*. 2009;11(1):26.
37. Rep MMW. Fruit and vegetable consumption among high school students--United States, 2010. *JAMA*. 2011;60(46):1583-6.
38. Souza AM, Barufaldi LA, Abreu GA, Giannini DT, de Oliveira CL, dos Santos MM, et al. ERICA: intake of macro and micronutrients of Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 1).
39. Truthmann J, Richter A, Thiele S, Drescher L, Roosen J, Mensink GB. Associations of dietary indices with biomarkers of dietary exposure and cardiovascular status among adolescents in Germany. *Nutr Metab (Lond)*. 9. England2012. p. 92.
40. Keogh RH, White IR. A toolkit for measurement error correction, with a focus on nutritional epidemiology. *Stat Med*. 2014;33(12):2137-55.
41. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr*. 2015;6(1):5-18.

42. Golan M. Fifteen years of the Family Eating and Activity Habits Questionnaire (FEAHQ): an update and review. *Pediatr Obes.* 2014;9(2):92-101.
43. Geelen A, Souverein OW, Busstra MC, de Vries JH, van't Veer P. Comparison of approaches to correct intake-health associations for FFQ measurement error using a duplicate recovery biomarker and a duplicate 24 h dietary recall as reference method. *Public Health Nutr.* 2015;18(2):226-33.
44. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
45. World Health Organization (WHO). Core competencies in adolescent health and development for primary care providers: including a tool to assess the adolescent health and development component in pre-service education of health-care providers. Geneva. 2015.
46. Porta M. Oxford Dictionary of Epidemiology. 5 ed. New York (USA)2008.
47. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension.* 2007;50(2):392-5.
48. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation. 2013.
49. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
50. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003;168(1):1-14.
51. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, Brady SM, Keil MF, Roberts MD, et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4828-34.
52. Last J , ed. by J. Last rE, IEA. *A Dictionary of Epidemiology.* 4 ed. Association IE, editor2001.
53. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc.* 108. United States2008. p. 276-86; discussion 86.
54. Bradlee ML, Singer MR, Qureshi MM, Moore LL. Food group intake and central obesity among children and adolescents in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Public Health Nutrition.* 2010;13(6):797-805.

55. Krupp D, Shi L, Egert S, Wudy SA, Remer T. Prospective relevance of fruit and vegetable consumption and salt intake during adolescence for blood pressure in young adulthood. *Eur J Nutr*. 2014.
56. Shi LJ, Krupp D, Remer T. Salt, fruit and vegetable consumption and blood pressure development: a longitudinal investigation in healthy children. *Br J Nutr*. 2014;111(4):662-71.
57. Damasceno MMC, de Araujo MFM, de Freitas R, de Almeida PC, Zanetti ML. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice - an exploratory study. *J Clin Nurs*. 2011;20(11-12):1553-60.
58. Mahfouz AA, Shatoor AS, Hassanein MA, Mohamed A, Farheen A. Gender differences in cardiovascular risk factors among adolescents in Aseer Region, southwestern Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc*. 24. Netherlands2012. p. 61-7.
59. Abreu S, Santos R, Moreira C, Santos PC, Mota J, Moreira P. Food consumption, physical activity and socio-economic status related to BMI, waist circumference and waist-to-height ratio in adolescents. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1834-49.
60. Lloyd T, Chinchilli VM, Rollings N, Kieselhorst K, Tregoe DF, Henderson NA, et al. Fruit consumption, fitness, and cardiovascular health in female adolescents: the Penn State Young Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(4):624-30.
61. Fasting MH, Nilsen TI, Holmen TL, Vik T. Life style related to blood pressure and body weight in adolescence: cross sectional data from the Young-HUNT study, Norway. *BMC Public Health*. 2008;8:111.
62. Cardoso Chaves O, Franceschini Sdo C, Machado Rocha Ribeiro S, Ferreira Rocha Sant Ana L, Garcon de Faria C, Priore SE. Anthropometric and biochemical parameters in adolescents and their relationship with eating habits and household food availability. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1352-6.
63. Krupp D, Shi L, Maser-Gluth C, Pietzarka M, Remer T. 11beta Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and dietary acid load are independently associated with blood pressure in healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 97. United States2013. p. 612-20.
64. Idelson PI, Scalfi L, Vaino N, Mobilia S, Montagnese C, Franzese A, et al. Healthy behaviours and abdominal adiposity in adolescents from southern Italy. *Public Health Nutr*. 2014;17(2):353-60.
65. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(2):276-86.
66. Sousa MR, Ribeiro AL. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):229-38, 35-45.
67. Manchikanti L, Datta S, Smith HS, Hirsch JA. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 6. Systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Pain Physician*. 2009;12(5):819-50.

68. Beaton GH. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(1 Suppl):253s-61s.
69. Lee PH, Burstyn I. Identification of confounder in epidemiologic data contaminated by measurement error in covariates. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16(1):54.
70. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.
71. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359(9302):248-52.
72. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
73. Szklo M, Nieto J. Epidemiology: Beyond the Basics 3ed: Jones and Bartlett; 2014.
74. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.
75. Morrison A, Polisena J, Husereau D, Moulton K, Clark M, Fiander M, et al. The effect of English-language restriction on systematic review-based meta-analyses: a systematic review of empirical studies. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012;28(2):138-44.
76. Day NE, Wong MY, Bingham S, Khaw KT, Luben R, Michels KB, et al. Correlated measurement error--implications for nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2004;33(6):1373-81.
77. Eikendal AL, Groenewegen KA, Bots ML, Peters SA, Uiterwaal CS, den Ruijter HM. Relation Between Adolescent Cardiovascular Risk Factors and Carotid Intima-Media Echogenicity in Healthy Young Adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5).
78. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9322):1969-74.
79. 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.
80. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):279-93.
81. Livingstone MB, Robson PJ, Wallace JM. Issues in dietary intake assessment of children and adolescents. *Br J Nutr.* 2004;92 Suppl 2:S213-22.

82. Schwingshackl L, Hoffmann G, Kalle-Uhlmann T, Arregui M, Buijsse B, Boeing H. Fruit and Vegetable Consumption and Changes in Anthropometric Variables in Adult Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140846.
83. Du H, van der AD, Boshuizen HC, Forouhi NG, Wareham NJ, Halkjaer J, et al. Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women. *Am J Clin Nutr*. 91. United States 2010. p. 329-36.
84. Padayachee A, Day L, Howell K, Gidley MJ. Complexity and Health Functionality of Plant Cell Wall Fibres from Fruits and Vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;0.
85. Carlson MDA, Morrison RS. Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *Journal of Palliative Medicine*. 2009;12:77-82.
86. Singh R, Martin BR, Hickey Y, Teegarden D, Campbell WW, Craig BA, et al. Comparison of self-reported, measured, metabolizable energy intake with total energy expenditure in overweight teens. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1744-50.
87. Nakamura A, Monma Y, Kajitani S, Noda K, Nakajima S, Endo H, et al. Effect of glycemic state on postprandial hyperlipidemia and hyperinsulinemia in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2015.
88. Liu RH. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr*. 2013;4(3):384s-92s.
89. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer--Norfolk prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1493-9.
90. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Daniels SR. Adolescent dietary intakes predict cardiometabolic risk clustering. *Eur J Nutr*. 2015.
91. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA, et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(3):414-21.
92. Kelishadi R, Gouya MM, Adeli K, Ardalan G, Gheiratmand R, Majdzadeh R, et al. Factors associated with the metabolic syndrome in a national sample of youths: CASPIAN Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(7):461-70.
93. Collins CE, Watson J, Burrows T. Measuring dietary intake in children and adolescents in the context of overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(7):1103-15.
94. Forrestal SG. Energy intake misreporting among children and adolescents: a literature review. *Matern Child Nutr*. 2011;7(2):112-27.
95. Shim JS, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiol Health*. 2014;36:e2014009.

96. Illner AK, Freisling H, Boeing H, Huybrechts I, Crispim SP, Slimani N. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):1187-203.
97. Philippi ST, Leme ACB. Dietary intake and meal frequency of Brazilian girls attending a school-based randomized controlled trial. *Food Sci Nutr*. 2015;45(6):954-68.
98. Ganann R, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Peirson LJ, Warren RL, Fieldhouse P, et al. Enhancing nutritional environments through access to fruit and vegetables in schools and homes among children and youth: a systematic review. *BMC Res Notes*. 2014;7:422.
99. Taber DR, Chiqui JF, Chaloupka FJ. State laws governing school meals and disparities in fruit/vegetable intake. *Am J Prev Med*. 2013;44(4):365-72.
100. Sabageh AO, Sabageh D, Adeoye OA, Adeomi AA. Pubertal Timing and Demographic Predictors of Adolescents in Southwest Nigeria. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(8):Lc11-3.