



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Aliene Dias de Oliveira

**A relevância do uso facultativo do jejum nas dosagens laboratoriais que
compõem o perfil lipídico: revisão sistemática de literatura - RSL**

Rio de Janeiro
2023

Aliene Dias de Oliveira

**A relevância do uso facultativo do jejum nas dosagens laboratoriais que compõem o
perfil lipídico: revisão sistemática de literatura - RSL**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-Graduação Mestrado Profissional em Saúde,
Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

O48 Oliveira, Aliene Dias de.

A relevância do uso facultativo do jejum nas dosagens laboratoriais que compõem o perfil lipídico: revisão sistemática de literatura - RSL / Aliene Dias de Oliveira. – 2023.

62 f.

Orientador: Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.

1. Jejum Intermitente – Efeitos adversos – Teses. 2. Técnicas de laboratório clínico – Métodos – Teses. 3. Lipídeos – Sangue – Teses. 4. Exercícios físicos para idosos – Teses. I. Nogueira Neto, José Firmino. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 616-071

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Aliene Dias de Oliveira

**A relevância do uso facultativo do jejum nas dosagens laboratoriais que compõem o
perfil lipídico: revisão sistemática da literatura - RSL**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e
Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do
Rio de Janeiro.

Aprovada em 20 de setembro de 2023.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof. Dr. Patrick Menezes Lourenço

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos homens da minha vida: meu marido, Gustavo, e meu pai, Valdei, que são os estímulos diários para nunca desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tantas bênçãos derramadas sobre a minha vida, por tantas vitórias e conquistas em toda minha trajetória. Não sei se mereço tanto!

Ao meu marido, Gustavo Fernandes, por ser a minha rocha firme de todo dia, para todo sempre. Me faltam palavras para expressar o quanto é incrível poder viver a vida ao seu lado. Que sorte a minha ter você!

Aos meus pais, Valdei e Maria da Luz, por todo investimento, confiança e incentivo em cada novo desafio que me propunha a fazer. Espero que um dia eu consiga retribuir pelo menos a metade de tudo o que vocês fizeram por mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Firmino, que dentre tantos ensinamentos, me ensinou que o tempo não espera por ninguém, que trabalhar direito dá (muito!) trabalho e que a experiência de vida precisa ser compartilhada, afinal, o cabelo branco não é pintado não!

À Profa. Dra. Livia Oliveira, que diante de tantas dúvidas de minha parte, foi um verdadeiro ponto de equilíbrio com toda sua paciência, atenção, conselhos e orientações. Vou até comer mais frutas em sua homenagem, eu prometo!

À Amanda Ribeiro, pelo companheirismo de todo dia, por partilhar toda a sua experiência comigo e por me ajudar a encontrar a flor azul de espinho vermelho.

À todo o corpo docente e Comissão do MP-SMLTF, da qual tive a honra de participar durante meu período como representante discente, por todos os ensinamentos e toda confiança que me depositaram, em especial aos coordenadores Prof. Dr. Luís Cristóvão Porto e Profa. Dra. Thaís Porto, e à querida Lia Sobral, que sempre estiveram presentes e dispostos a ajudar.

Aos amigos de turma do MP-SMLTF, por tornarem essa jornada mais leve. A união faz a força e nós somos a prova viva disso.

Aos meus eternos professores, Valdemir Miranda, Patrick Menezes, Vaneir Inocência, Ana Cristina Rivas e Rodolfo Fernandes, por acreditarem no meu potencial desde a graduação, e me incentivarem a iniciar a carreira docente.

Aos meus amigos, que entenderam minha ausência e deram força em cada etapa da conclusão deste sonho.

Muito obrigada a todos!

It's something unpredictable
But in the end it's right
I hope you had the time of your life

Green Day - Good Riddance (Time Of Your Life)

RESUMO

OLIVEIRA, Aliene Dias de. **A relevância do uso facultativo do jejum nas dosagens laboratoriais que compõem o perfil lipídico**: revisão sistemática de literatura - RSL. 2023. 62 f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da flexibilização do jejum para dosagens laboratoriais do perfil lipídico, de modo a contribuir com a fidelidade da interpretação dos resultados laboratoriais. Foi realizada, com início em outubro de 2022, uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL), utilizando artigos indexados nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, LILACS e Cochrane Library, seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Group* (PRISMA). A presente RSL foi registrada no PROSPERO, sob número de registro CRD42022370007. Para inclusão, os artigos deveriam ser originais e desenvolvidos em humanos. Após avaliação da qualidade metodológica e análise de risco de viés, obtivemos 16 artigos publicados entre 1994 e 2021, fornecendo dados de um total de 398.709 indivíduos, com idades entre 3 e 93 anos. De acordo com os estudos selecionados, as dosagens de perfil lipídico realizadas com a flexibilização do jejum, além de trazerem benefícios aos pacientes e ao sistema pré-analítico do laboratório clínico, apresentam maior conformidade para a determinação de risco cardiovascular, através principalmente da avaliação dos valores obtidos na determinação dos triglicerídeos. Conclui-se assim que o uso facultativo do jejum deve ser estabelecido através de orientação médica. Além disso, os métodos e leituras laboratoriais devem ser readequados a esta realidade, informando através do laudo os parâmetros referentes ao perfil lipídico com e sem uso do jejum de 12 horas.

Palavras-chave: Jejum; Dislipidemia; Perfil lipídico; Lipoproteínas; Não-HDL-c.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Aliene Dias de. *The relevance of the optional use of fasting in laboratory measurements that make up the lipid profile: systematic literature review*. 2023. 62 f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

The objective of this study was to evaluate the impact of fasting easing on laboratory measurements of the lipid profile, in order to contribute to the fidelity of interpretation of laboratory results. Starting in October 2022, a Systematic Literature Review (SRL) was carried out, using articles indexed in the electronic databases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, LILACS and Cochrane Library, following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Group (PRISMA). This RSL was registered with PROSPERO, under registration number CRD42022370007. For inclusion, articles had to be original and developed in humans. After evaluating the methodological quality and analyzing the risk of bias, we obtained 16 articles published between 1994 and 2021, providing data on a total of 398,709 individuals, aged between 3 and 93 years. According to the selected studies, lipid profile measurements performed with flexible fasting, in addition to bringing benefits to patients and the pre-analytical system of the clinical laboratory, are more suitable for determining cardiovascular risk, mainly through the assessment of values obtained in the determination of triglycerides. It is therefore concluded that the optional use of fasting must be established through medical advice. In addition, laboratory methods and readings must be readjusted to this reality, informing through the report the parameters related to the lipid profile with and without the use of a 12-hour fast.

Keywords: Fasting; Dyslipidemia; Lipid profile; Lipoproteins; Non-HDL-c.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Critérios “PICO” para inclusão dos estudos.....	17
Quadro 2 –	Bases de dados e termos de vocabulário controlado incluídos na respectiva estratégia de busca.....	18
Figura 1 –	Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão (projetado a partir do PRISMA 2021)	21
Figura 2 –	Avaliação da qualidade metodológica dos artigos observacionais selecionados	22
Figura 3 –	Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição de frequência dos artigos excluídos em cada etapa, segundo critérios de exclusão	22
Tabela 2 –	Características dos estudos selecionados, quanto ao país, tamanho amostral, desenho do estudo e características gerais dos participantes	25
Tabela 3 –	Características dos estudos selecionados, quanto aos objetivos, às características do jejum e os principais resultados obtidos	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CT	Colesterol total
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCY	Homocisteína
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade - colesterol
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade - colesterol
Lp(a)	Lipoproteína a
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PCR-US	Proteína C-reativa ultrasensível
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RSL	Revisão Sistemática de Literatura
TG	Triglicerídeos
VLDL-c	Lipoproteína de muito baixa densidade - colesterol

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	15
1.1	Geral	15
1.2	Específicos	15
2	MATERIAL E MÉTODOS	16
2.1	Estratégia de busca.....	17
2.2	Critérios de inclusão.....	19
2.3	Critérios de exclusão.....	19
2.4	Seleção dos artigos.....	19
2.5	Avaliação da qualidade metodológica.....	20
2.6	Extração de dados.....	20
3	RESULTADOS	21
4	DISCUSSÃO	34
	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE A – Registro no PROSPERO - <i>International prospective register of systematic reviews</i>	44
	APÊNDICE B – <i>The relevance of the optional use of fasting in laboratory measurements that make up the lipid profile: A systematic literature review</i> (Artigo publicado no Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis).....	45
	ANEXO A - Newcastle-Ottawa: Escala de Acesso de Qualidade.....	56
	ANEXO B - PRISMA 2020 Checklist.....	59
	ANEXO C - Comprovante de submissão do manuscrito.....	62

INTRODUÇÃO

O perfil lipídico é um conjunto de análises clínicas que avalia a concentração de diversos componentes lipídicos no sangue, desempenhando um papel fundamental na avaliação do risco cardiovascular. A análise do perfil lipídico deve conter, obrigatoriamente, a mensuração dos valores de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e suas frações, a lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (Henry, 2012).

O CT representa o somatório do LDL-c, HDL-c e uma fração dos triglicerídeos em lipoproteínas de muito baixa densidade, chamadas de VLDL-c. A dosagem e liberação em laudo da VLDL-c tornou-se opcional, e houve a inclusão da dosagem da fração conhecida como Colesterol não-HDL (não-HDL-c) como um novo parâmetro para compor o perfil lipídico (Scartezini et al, 2017; Faludi et al, 2017).

A fração HDL-c está diretamente relacionada a um papel antiaterogênico, uma vez que atua principalmente no transporte reverso do colesterol, removendo o colesterol em nível tecidual, e direcionando ao fígado, para que seja devidamente excretado. Já a fração LDL-c associa-se diretamente à formação de placas aterogênicas, sendo considerado o valor mais relevante para a avaliação de risco cardiovascular e principal alvo terapêutico para pacientes considerados de risco (Lewis et al, 2005; Henry, 2012).

Os TG são moléculas lipídicas que representam uma das principais fontes de armazenamento de energia para o organismo, sendo depositada nos tecidos adiposo e muscular, e transportados via corrente sanguínea através das VLDL-c. Níveis elevados deste marcador também estão relacionados a distúrbios metabólicos e evoluções agravantes em quadros cardiovasculares (Schiavo et al, 2003; Henry, 2012).

De acordo com o Consenso Brasileiro para Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico (2016), a dislipidemia é definida como “um distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos” e, assim como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), é considerado um dos principais fatores de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares.

As dislipidemias podem ser classificadas, de acordo com a etiologia, como hiperlipemias (quando há elevação dos níveis de lipoproteínas) ou hipolipemias (quando há diminuição dos valores de lipoproteínas). Também é possível classificá-las de acordo com a origem, podendo ser primária, relacionado à genética, ou secundária, quando o quadro é oriundo de maus hábitos de vida, uso de fármacos e/ou presença de outras comorbidades, como sobrepeso e obesidade (Faludi et al, 2017).

A classificação laboratorial das dislipidemias é definida a partir da alteração do perfil lipídico, e da fração lipídica específica, podendo ser: a) hipercolesterolemias, quando há o aumento da fração LDL-c; b) hipertrigliceridemias, quando há o aumento dos valores de triglicerídeos; c) hiperlipemia mista, quando ocorre o aumento das duas frações em conjunto, podendo ser avaliada também pela alteração dos valores obtidos no cálculo do não-HDL-c; e d) HDL-c baixo, quando há a diminuição da fração de HDL-c, sendo esta combinada ou não ao aumento das demais frações (Faludi et al, 2017).

Outros marcadores para detecção de doenças cardiovasculares podem ser solicitados como exames complementares, sendo os mais utilizados a dosagem da lipoproteína (a) – Lp (a), da proteína C-reativa ultrassensível (PCR-US), como ferramenta auxiliar na classificação de risco, e a homocisteína (HCY), para avaliação complementar do sistema circulatório (Nordestgaard et al, 2016; Jellinger et al, 2017).

Múltiplos fatores de natureza biológica podem influenciar as concentrações de lipídios e lipoproteínas. Os níveis de colesterol, de maneira consistente com a passagem do tempo, aumentam tanto em homens como em mulheres, com as mulheres apresentando valores mais baixos em comparação com os homens, com exceção das fases de infância e após completar 50 anos de idade. Da mesma forma, a composição diária da alimentação, quando rica em gorduras saturadas e colesterol, exerce um impacto de grande relevância nas concentrações plasmáticas de lipídeos, requerendo várias semanas para que os efeitos das mudanças na dieta se tornem perceptíveis (Scartezini et al, 2017; Faludi et al, 2017; Henry, 2012).

Na rotina clínica convencional, um dos requisitos pré-analíticos para mensurar os valores do perfil lipídico era a recomendação do jejum de doze horas para padronização dos valores de referência. Todavia, os resultados obtidos aplicados a esta prática nem sempre expressam o real estado metabólico do paciente, uma vez que não é habitual que o indivíduo submeta-se a um jejum prolongado em sua rotina. Por essa razão, é imperativo garantir que a alimentação habitual seja mantida inalterada por um período de duas semanas antes de proceder à análise do perfil lipídico (Faludi et al, 2017; Nordestgaard et al, 2016).

A prática do jejum vem sendo adotada pela humanidade desde a antiguidade, sendo utilizada até hoje por diversos motivos e públicos. O jejum pode ser definido como um estado de restrição alimentar, podendo este ser total ou parcial, relativo a um determinado período de tempo e/ou a ingestão de certos grupos alimentares específicos (Trepanowski et al., 2010).

O jejum religioso, praticado por diferentes crenças, está relacionado à penitência, preparação para rituais e demonstração de conexão com o divino. Porém, existe também o emprego do jejum como ferramenta de promoção à saúde, uma vez que sua aplicabilidade está

relacionada à estratégias de perda de peso e controle calórico, sobretudo em pacientes que apresentam comorbidades como sobrepeso, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, inflamações crônicas e hipertensão arterial sistêmica (Kerndt et al, 1982; Caron et al, 2022; Hong et al, 2023).

Conforme descrito na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017), as dosagens de CT, HDL-c e Apolipoproteínas não são alteradas no uso facultativo do jejum, devendo este, ser recomendado aos pacientes que pertençam a grupos que requerem maior atenção, tais como, gestantes, idosos, crianças, pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais ou insulínod dependentes e demais pacientes de atendimento prioritário.

Valores de TG que possam estar alterados em dosagem realizada em não-jejum podem representar um risco verdadeiro para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Por este motivo, iniciou-se uma discussão entre os pesquisadores deste parâmetro da síndrome metabólica sobre a aplicabilidade do uso facultativo do jejum para determinação dos analitos que compõem o perfil lipídico (Faludi et al, 2017; Nordestgaard et al, 2016).

Entretanto, ainda não há um consenso na comunidade científica acerca da eficácia da condição de não-jejum como reflexo verdadeiro nas dosagens dos analitos que compõem o perfil lipídico. Cordova e Galgowski (2018) argumentam que existe um forte viés comercial por trás da determinação científica para a escolha de flexibilização do jejum e determinação pós-prandial do perfil lipídico.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Realizar uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL) para estudar o impacto do jejum e de sua flexibilização para dosagens laboratoriais do perfil lipídico, de modo a contribuir com a melhoria da interpretação dos resultados laboratoriais.

1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- a) sistematizar os resultados dos estudos que avaliaram o impacto do jejum na avaliação dos níveis metabólicos relacionados ao perfil lipídico.
- b) demonstrar a possibilidade de recomendação para o uso facultativo do jejum nas dosagens laboratoriais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo compreendeu uma revisão sistemática da literatura, sobre a relevância do uso facultativo do jejum nas dosagens que compõem o perfil lipídico, abrangendo a literatura científica disponível até o mês de outubro de 2022.

A presente RSL foi inscrita no PROSPERO (número de registro: CRD42022370007) e conduzida de acordo com as diretrizes descritas no artigo “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) e tendo como norteador o propósito de verificar se o uso facultativo do jejum, para as dosagens de perfil lipídico, representa oscilação de grandes alterações ao verdadeiro estado metabólico do paciente ou não, e se o uso facultativo do jejum trouxe melhorias no atendimento ao público prioritário ou apenas é utilizado como uma ferramenta de adesão de pacientes e aumento de lucro aos laboratórios. A partir deste norteamento, foram definidos os objetivos gerais e específicos deste estudo. (Moher et al., 2009; Page et al., 2021)

As tabelas e figuras presentes nesta revisão foram desenvolvidas nos programas Microsoft Excel e Microsoft Word, utilizados para compilar os dados com base na literatura, reunindo apenas informações relevantes e inerentes ao objetivo deste estudo.

Como estratégia, foi utilizada a ferramenta PICO, conforme descrito nas Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, publicada pelo Ministério da Saúde, em 2012, onde P= população, I= intervenção, C= controle e O= desfecho (“*outcome*”), sendo definida conforme dados descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios “PICO” para inclusão dos estudos

Parâmetro	Descrição
P – População	Serão avaliados estudos envolvendo indivíduos de todas as faixas etárias.
I – Intervenção	Uso facultativo do jejum (análise pós-prandial) nas dosagens laboratoriais do perfil lipídico.
C – Controle	Evidências apontam que não há alterações importantes nos valores das lipoproteínas. As alterações pós-prandiais encontradas nos triglicerídeos são sutis e podem ser corrigidas através do estudo de caso do paciente, bem como da adaptação dos valores referenciais
O – Desfecho (“outcome”)	Impactos reais da flexibilização do jejum nas dosagens laboratoriais que compõem o perfil lipídico, bem como a ação do uso facultativo do jejum nos resultados obtidos em diferentes perfis de pacientes, sobretudo em públicos especiais, como idosos, crianças, gestantes, lactantes e pessoas com deficiência (PcD). Avaliar o desempenho laboratorial em relação ao diagnóstico correto de dislipidemias, ao número de repetições e recoletas solicitadas devido à erros relacionados às dosagens que compõem o perfil lipídico.

Fonte: A autora, 2022.

2.1 Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi iniciada em outubro de 2022, nas bases de dados eletrônicas Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scopus® (que inclui MEDLINE e Embase®), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (que inclui a Scientific Electronic Library Online - SciELO) e Cochrane Library, utilizando as palavras-chave obtidas a partir dos termos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), que posteriormente foram traduzidas para os termos do Medical Subject Headings (MeSH) correspondentes, por um único pesquisador (A.D.O.).

Após a definição das palavras-chave, a estratégia de busca foi iniciada, seguindo as normas descritivas de cada base de dados eletrônica, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2 - Bases de dados e termos de vocabulário controlado incluídos na respectiva estratégia de busca

Base de dados	Palavras-chave
PubMed/MEDLINE (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non HDL-cholesterol")
EMBASE (https://www.embase.com/search)	('fasting' OR 'time restricted feeding' OR 'postprandial') AND ('dyslipidemia') AND ('lipid profile') AND ('lipoproteins') AND ('non HDL-cholesterol')
Scopus (http://www.scopus.com)	(fasting or time restricted feeding or postprandial) AND (dyslipidemia) AND (lipid profile) AND (lipoproteins) AND (non HDL-cholesterol)
LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/)	(fasting OR time restricted feeding OR postprandial) AND (dyslipidemia) AND (lipid profile) AND (lipoproteins) AND (non HDL-cholesterol)
Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	((("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non HDL-cholesterol")))

Fonte: A autora, 2022.

Não foram impostas restrições quanto à data de publicação, tamanho da amostra ou desenho do estudo (retrospectivo ou prospectivo). O método *snowballing* de rastreamento manual por publicações de interesse nas listas de referências de artigos previamente

selecionados foi utilizado como segunda estratégia de pesquisa. Todas as referências com resumo disponível on-line foram registradas em uma planilha.

2.2 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão, os artigos deveriam:

- a) ser publicações referentes à obra original;
- b) ser estudos desenvolvidos em humanos;
- c) possuir de moderada a alta qualidade metodológica.
- d) ser estudos desenvolvidos com metodologia de jejum diferenciado.

2.3 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão, foram adotados:

- a) artigos avaliados como baixa qualidade metodológica;
- b) artigos indisponíveis para acesso à íntegra;
- c) artigos publicados em outros idiomas que não o Inglês ou línguas neolatinas;
- d) publicações em que o perfil lipídico seja utilizado como teste complementar, e não como análise principal;
- e) estudos experimentais e/ou desenvolvidos em animais;
- f) artigos referentes a protocolos e diretrizes mundiais sobre as dosagens laboratoriais do perfil lipídico;

2.4 Seleção dos artigos

Os artigos encontrados nas buscas foram planilhados de acordo com a base de dados correspondente. Os títulos de todos os artigos encontrados na busca foram revisados, e aqueles potencialmente apropriados para avaliação da relevância do uso facultativo do jejum foram conservados. Em seguida, os resumos foram avaliados e as publicações relevantes foram resgatadas na íntegra para avaliação, através da metodologia de leitura em duplo-*check*, por dois revisores independentes (A.D.O e A.R.S.), para determinar se tais artigos obedeceriam aos critérios de inclusão e exclusão. A opinião de um terceiro revisor (L.C.O.) foi considerada, quando em caso de incompatibilidade entre os pesquisadores.

2.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois revisores (A.D.O e A.R.S.), de forma independente. Para estudos observacionais, utilizou-se a escala de Newcastle-Ottawa, que consiste em três critérios: seleção, comparabilidade e avaliação dos resultados. Os estudos foram classificados como de alta (7–9 pontos), moderada (4–6 pontos) ou baixa (<3 pontos) qualidade. Para avaliar a qualidade dos ensaios clínicos, foi utilizada uma escala do Cochrane Risk of Bias Tool para ensaios clínicos randomizados (RoB2) e não randomizados (ROBINS-I). Eventuais divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, uma terceira revisora (L.C.O.) foi contatada (Wells et al., 2022; Lundh et al., 2008; Sterne et al., 2022).

2.6 Extração de dados

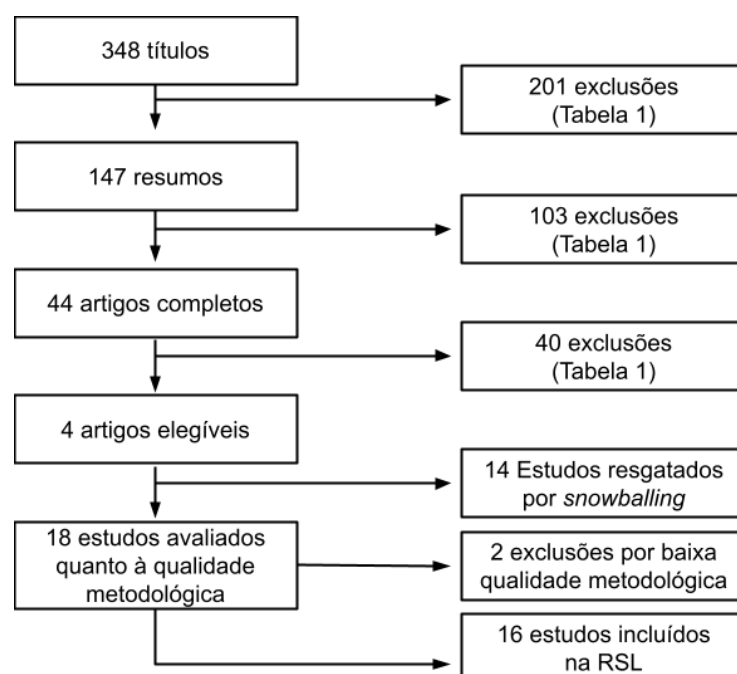
A extração de dados foi realizada por um pesquisador (A.D.O) usando um formulário projetado especialmente para registrar as seguintes informações: a) autor, b) ano de publicação, c) país, d) tamanho amostral, e) desenho do estudo, f) características de participantes (sexo, idade e estado de saúde), g) objetivos, h) características do jejum e i) principais resultados.

3. RESULTADOS

A busca realizada nas bases de dados bibliográficas resultou no seguinte número de artigos recuperados: 4 na PubMed/MEDLINE, 34 na EMBASE, 296 na SCOPUS, 14 na LILACS e 0 na Cochrane Library, perfazendo um total de 348 estudos de interesse.

Após análise inicial, foram encontrados pelo menos 21 estudos em duplicata. Após a eliminação dos mesmos, obteve-se um total de 327 títulos, dos quais 147 artigos foram selecionados para leitura dos resumos. Ao final desta etapa, obteve-se um conjunto de 44 artigos para leitura de texto completo, e destes, quatro foram considerados elegíveis. Em seguida, foi realizado o método *snowballing* nas listas de referências dos artigos selecionados e nas diretrizes mundiais, onde ao final foram recuperados mais 14 estudos. Após avaliação da qualidade metodológica dos estudos, dois deles foram excluídos devido à baixa qualidade. Por fim, 16 artigos foram incluídos na RSL, como pode ser observado na figura 1.

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão (projetado a partir do PRISMA 2021).



Fonte: A autora, 2022.

A distribuição dos 348 artigos excluídos em cada etapa do processo de seleção, segundo os critérios de exclusão, é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição de frequência dos artigos excluídos em cada etapa, segundo critérios de exclusão.

Razões de exclusão	Etapa do processo (n)			Total
	Título	Resumo	Íntegra	
Estudos indisponíveis	0	16	11	27
Estudos de revisão	31	27	12	70
Estudos experimentais e/ou desenvolvidos em animais	06	0	0	06
Estudos em duplicata	21	0	0	21
Estudos em que o perfil lipídico não era a análise principal	142	47	05	194
Estudos referentes a protocolos e diretrizes mundiais	0	0	05	05
Estudos que utilizam somente o método convencional de jejum para dosagem do perfil lipídico	01	13	07	21
Total	201	103	40	344

Fonte: A autora, 2022.

Os artigos observacionais incluídos foram classificados como de alta qualidade metodológica através da Escala de Newcastle-Ottawa, que consiste em um formulário cuja avaliação é realizada a partir da distribuição de no máximo uma estrela (*) em cada item dos critérios apresentados (seleção e desfecho). No critério comparabilidade, o valor máximo de pontuação a ser distribuída é de duas estrelas (**). A classificação definida para os estudos selecionados pode ser observada na figura 2.

Figura 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos artigos observacionais selecionados.*

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Total	Classificação
	1	2	3	4	1	1	2	3		
Phoon et al., 2021.	*	-	*	*	*	*	*	*	7*	+++
Kubo et al., 2016.	*	-	*	*	**	*	*	-	7*	+++
Langsted et al., 2008.	*	-	*	*	**	*	*	*	8*	+++
Doran et al., 2014.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Sidhu et al., 2012.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Bansal et al., 2007.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Freiberg et al., 2008.	*	*	-	*	*	*	*	*	7*	+++
Cartier et al., 2017.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Steiner et al., 2011.	*	*	*	*	*	*	*	-	7*	+++
Mora et al., 2009.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Mora et al, 2008.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Nordestgaard et al, 2007.	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Classificação de qualidade:										
Baixa +										
Moderada ++										
Alta +++										

Fonte: A autora, 2022.

*De acordo com a escala de Newcastle-Ottawa (2022).

Os ensaios clínicos foram avaliados a partir das escalas do Cochrane Risk of Bias Tool, que consiste em classificar os estudos através de cinco (para ensaios clínicos randomizados) e sete (para ensaios clínicos não-randomizados) critérios, tendo como ferramentas de avaliação os níveis de classificação entre a) baixo risco, b) alto risco, c) algumas preocupações e d) sem informações. Após as avaliações, os estudos selecionados apresentaram baixo risco de viés (2 de 4) ou alguns elementos preocupantes (2 de 4), conforme explanado na figura 3.

Figura 3 – Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos. *

(A) Ensaios clínicos randomizados						
Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Mora et al., 2019.	+	+	+	+	+	+
Schaefer et al., 2001.	+	+	+	+	+	+

(B) Ensaios clínicos não randomizados								
Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Hirayama et al., 2008.	+	-	+	+	-	+	+	-
Ginsberg et al., 1994.	+	-	+	+	-	+	+	-

Legenda:

+ Baixo risco × Alto risco - Algumas preocupações ? Sem informação

Nota (A): D1: Viés decorrente do processo de randomização; D2: Viés devido a desvios da intervenção pretendida; D3: Viés devido à falta de dados de resultados; D4: Viés na medição do resultado; D5: Viés na seleção do resultado relatado. Artigos avaliados pela Cochrane Risk of Bias Tool para ensaios randomizados (RoB2)¹². (B): D1: Viés por confusão; D2: Viés devido à seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D5: Viés devido a dados ausentes; D6: Viés na medição dos resultados; D7: Viés na seleção do resultado relatado. Artigos avaliados pelo Risk of Bias Tool em estudos não randomizados (ROBINS-I)¹³.

*De acordo com a escala do Cochrane Risk of Bias Tool (2022).

Fonte: A autora, 2022.

Foram sistematizados dados referentes a um total de 398.709 indivíduos, com idades entre 3 e 93 anos. Nota-se que os artigos incluídos na revisão foram publicados entre 1994 e 2021, sendo nove estudos com delineamento do tipo coorte prospectivo (56,25%), quatro estudos desenvolvidos por ensaios clínicos (25%), dois estudos transversais (12,5%) e um estudo do tipo coorte retrospectivo (6,25%).

Os países de publicação dos estudos foram: Estados Unidos (50%), Dinamarca (18,75%), Canadá (12,5%), Japão (12,5%) e Singapura (6,25%), sendo todos publicados em Língua Inglesa.

As características gerais dos estudos, quanto ao país de publicação, tamanho amostral, desenho do estudo e características gerais dos participantes, como sexo, idade e estado de saúde, podem ser visualizadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados, quanto ao país, tamanho amostral, desenho do estudo e características gerais dos participantes

ID .	Autor	País	Tamanho amostral	Desenho do estudo	Características dos participantes		
					Sexo	Idade (anos)	Saúde
1.	Phoon et al., 2021.	Singapura	470	Coorte prospectivo	243 homens / 227 mulheres	62.5*	Participantes com DM II e dislipidemia, em uso de estatinas
2.	Mora et al., 2019.	EUA	8.270	Ensaio clínico randomizado	Homens e mulheres	40 a 79	Participantes com alto risco para DCV aterosclerótica
3.	Kubo et al., 2016.	Japão	33	Coorte prospectivo	13 meninos / 20 meninas	7.0 (geral)*	Participantes saudáveis, com baixa estatura e estímulo de hormônio GH.
4.	Cartier et al., 2017.	Canadá	1.093	Coorte prospectivo	40.7% mulheres/50.3% homens	64.0*	Participantes com TG alto
5.	Doran et al., 2014.	EUA	16.161 (10.023 em jejum e 6.138 sem jejum)	Coorte retrospectivo	Em jejum: 51% mulheres / 49% homens; sem jejum: 54% mulheres / 46% homens	>18	Participantes saudáveis
6.	Sidhu et al., 2012.	Canadá	209.180	Transversal	111.048 mulheres / 98.132 homens	52.8*	Participantes saudáveis
7.	Steiner et al., 2011.	EUA	12.744	Transversal	48.3% meninas / 51.7% meninos	11.0*	Participantes saudáveis
8.	Mora et al., 2009.	EUA	27.331	Coorte prospectivo	Mulheres	>45	Participantes saudáveis
9.	Mora et al., 2008.	EUA	26.330	Coorte prospectivo	Mulheres	>45	Participantes saudáveis
10.	Hirayama et al., 2008.	Japão	29	Ensaio clínico	Controle: 3 homens/6 mulheres Caso: 10 homens/10 mulheres	63.5*	Participantes saudáveis e participantes com DM

11.	Langsted et al., 2008.	Dinamarca	42.426 (grupos CGPS 33.391 e CCHS 9.035)	Coorte prospectivo	Grupo CGPS: 53% mulheres / 47% homens; Grupo CCHS: 57% mulheres / 43% homens	Grupo CGPS: 60.0* Grupo CCHS: 57.0*	Participantes inicialmente saudáveis. Alguns desenvolveram DCV durante o acompanhamento.
12.	Freiberg et al., 2008.	Dinamarca	13.956	Coorte prospectivo	6.375 homens/7.581 mulheres	20 a 93	Participantes inicialmente saudáveis. Alguns desenvolveram isquemia ou derrame.
13.	Nordestgaard et al., 2007.	Dinamarca	13.981	Coorte prospectivo	7.587 mulheres/ 6.394 homens	20 a 93	Participantes com histórico de DM, HAS, DCV, tabagistas, etilistas
14.	Bansal et al., 2007.	EUA	26.509 (com jejum 20.118 e sem jejum 6.391)	Coorte prospectivo	Mulheres	54.5*	Participantes saudáveis
15.	Schaefer et al., 2001.	EUA	176 (grupo controle: 88; grupo caso: 88)	Ensaio clínico randomizado	15% mulheres / 85% homens	62.0*	Participantes com história de DCV, livres de eventos clínicos 6 meses antes do estudo. Sem hipolipemiantes 6 semanas antes do estudo.
16.	Ginsberg et al., 1994.	EUA	20	Ensaio clínico	Homens	22 a 31	Participantes saudáveis
Legendas: CCHS = Copenhagen City Heart Study; CGPS = Copenhagen General Population Study ; DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes mellitus; DM II = diabetes mellitus tipo 2; GH = hormônio do crescimento (growth hormone); HAS = hipertensão arterial sistêmica; TG = triglicerídeos; EUA= Estados Unidos da América. *média							

Fonte: A autora, 2022.

As análises foram realizadas contando com métodos pré-analíticos diferentes para a obtenção da amostra sanguínea, onde a maioria dos estudos contava com resultados em jejum e pós-prandiais dosados nos mesmos pacientes (43,75%) e os demais contavam com grupos diferentes de indivíduos com e sem jejum, com N variável (37,5%), coletas realizadas estritamente sem jejum (6,25%), e com carga horária de jejum determinada pelo paciente, no ato da admissão (18,75%) (Tabela 3).

A maioria dos artigos explanou um aumento dos triglicerídeos quando dosados em não-jejum, e demonstraram que a dosagem do analito em estado pós-prandial indicaria, de forma mais assertiva, o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, quando comparado à dosagem realizada em jejum (87,5%) (Tabela 3).

Em relação aos demais parâmetros que compõem o perfil lipídico, os estudos demonstraram que não houve diferenças clinicamente significativas nas dosagens obtidas em jejum (50%), classificando a prática do mesmo como sendo não-essencial para mensurar o perfil lipídico (12,5%). Sobre o uso facultativo, houve recomendações da adesão para dosagem do perfil lipídico em públicos de atendimento prioritário, como crianças, pacientes diabéticos, dislipidêmicos e com risco de doença cardiovascular (18,75%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Características dos estudos selecionados, quanto aos objetivos, às características do jejum e os principais resultados obtidos

ID.	Autor	Objetivos	Características do jejum	Principais resultados
1.	Phoon et al., 2021.	Explorar a aplicabilidade da recomendação do perfil lipídico sem jejum, e determinar a diferença entre os resultados com e sem jejum em pacientes com DM II e dislipidemia.	Realizadas duas coletas de sangue no mesmo grupo, uma após jejum noturno (<8 h), e a outra, 14 dias após, sem jejum. O tempo médio PP foi de 2.5 h.	Observou-se uma boa ICC entre o perfil lipídico com e sem jejum, exceto pelo aumento no TG (ICC moderada). Constatou-se que a diferença entre os lipídios com e sem jejum foi de: CT -0,2 mmol/l, HDL-0,1 mmol/l; TG+0,3 mmol/l; LDL -0,2 mmol/l, considerados clinicamente insignificantes. A diferença média em TG e LDL, respectivamente, foi de + 0,48 mmol/l - 0,15 mmol/l. Concluiu-se que o perfil lipídico sem jejum pode ser usado no manejo e monitoramento de pacientes diabéticos com dislipidemia.
2.	Mora et al., 2019.	Comparar a associação dos níveis lipídicos com e sem jejum com DCV e avaliar se os níveis de lipídios medidos sem jejum resultaria em classificação incorreta de risco na avaliação de terapia com estatina.	Realizadas duas coletas de sangue, sendo a primeira sem jejum, e a outra 4 semanas após a primeira, com uso do jejum.	Observou-se que as dosagens do perfil lipídico obtidas com ou sem jejum obtiveram resultados semelhantes em todos os parâmetros, exceto o de TG, que apresentou resultados levemente mais elevados. Os valores obtidos de CT e suas frações não apresentaram diferenças significativas nos diferentes grupos estudados. Concluiu-se que houve uma alta concordância entre os valores obtidos com ou sem jejum.
3.	Kubo et al., 2017.	Avaliar se marcadores lipídicos sem jejum podem substituir os mesmos com jejum, se a medida direta de LDL sem jejum (D) poderia substituir o cálculo do jejum LDL (F), e a utilidade de medir não-HDL.	Realizadas duas coletas de sangue no mesmo grupo, sendo a primeira após o jejum noturno (12 h), e a segunda, PP, após o almoço.	Observou-se que os valores de TG, CT, HDL, LDL dosados e não-HDL sem jejum foram ligeiramente maiores do que os valores obtidos em jejum. O LDL calculado pela fórmula de Friedewald obtido sem o jejum obteve uma diferença pouco significativa quando comparado ao obtido com jejum. Constatou-se também que a diferença entre os valores obtidos com e sem jejum era menor que 10%. Concluiu-se que, com a exceção do TG, os demais parâmetros podem ser dosados em período PP.

4.	Cartier et al., 2017.	Comparar o perfil lipídico em jejum e sem jejum, incluindo ApoB e verificar o limite no qual o nível de TG é anormal sem jejum. Por fim, avaliar o efeito dos resultados sem jejum em relação aos fixos alvos para LDL, em HDL e ApoB.	Realizadas duas coletas de sangue nos pacientes, sendo a primeira em jejum, e a segunda após o consumo do café da manhã, colhida entre 3 a 4 dias após a primeira.	Observou-se que 91.6% dos pacientes tiveram uma alteração no CT (variação biológica esperada). Resultados semelhantes foram observados para HDL (94.3%), não HDL (88.8%) e ApoB (93.0%). Um número menor de pacientes se enquadraram na faixa biológica da variação esperada para TG (78.8%) e LDL (74.6%). Um aumento médio de TG de 0.3 mmol/L foi observada PP. Um alargamento gradual no intervalo de alteração na concentração de TG foi observado à medida que os TG em jejum aumentavam. Excluindo LDL e TG, pequenas alterações foram observadas nos parâmetros lipídicos PP. Observamos uma ampliação gradual na faixa de aumento de TG para pacientes com maior TG de jejum. Não HDL e ApoB devem ser o alvo de tratamento de escolha para pacientes no estado de não-jejum.
5.	Doran et al., 2014.	Usar o NHANES-III para avaliar o valor prognóstico do LDL com vs sem jejum para previsão de mortalidade por todas as causas e por DCV.	Coleta de sangue na admissão do estudo, onde 62.0% dos participantes estavam em jejum e 38,0% não.	Não houve alteração do prognóstico obtido nos níveis de LDL com ou sem jejum. Os valores de CT e TG também foram mensurados e demonstraram alterações pouco significativas quando comparados em estado de jejum e PP. Concluiu-se que a sugestão da medição do perfil lipídico em estado PP, para determinação de risco, pode ser considerada sem prejuízos ao paciente.
6.	Sidhu et al., 2012.	Investigar a associação entre tempos de jejum e níveis lipídicos.	Os dados sobre jejum foram obtidos através do relato do paciente, sendo divididos entre 1 a 16 h.	O tempo de jejum não interferiu nos resultados do perfil lipídico. As análises mostraram as seguintes variações: <2% nos resultados de CT e HDL; <10% no LDL calculado e <20% nos valores de TG. Constatou-se que os valores de TG obtidos em até 4 h PP ofertaram resultados mais assertivos quanto ao prognóstico de DCV.
7.	Steiner et al., 2011.	Examinar as diferenças nos níveis de lipídios em população pediátrica, com valores baseados na duração do jejum antes do teste.	As crianças <12 anos, avaliadas pela manhã, receberam instruções sobre o jejum.; as >12 anos foram orientadas a jejuar. Aquelas avaliadas a tarde não foram instruídas a jejuar.	Observou-se que os valores de CT, HDL, LDL e não-HDL aumentam ao longo do tempo em jejum, e o TG decai. O jejum trouxe resultados positivos, porém não clinicamente importantes. O CT dosado imediatamente PP estaria até 2mg/dL menor do que após o jejum de 12 h. O mesmo se aplica aos valores de LDL, que estariam 5mg/dL acima em período PP. Em relação ao TG, 4% das crianças seriam classificadas como valores normais na dosagem em jejum, enquanto apresentariam valores verdadeiramente aumentados numa dosagem PP.

				Concluiu-se que as diferenças obtidas não seriam clinicamente importantes, e que o uso facultativo do jejum poderia facilitar a adesão das famílias e o atendimento das crianças.
8.	Mora et al., 2009.	Avaliar a associação do LDL determinada por um ensaio direto em comparação com o cálculo de Friedewald para prever eventos cardiovasculares. Testar se o ensaio direto é útil quando realizado sem jejum.	19.777 em jejum, 6.165 sem jejum e outros 1.389 com status de jejum desconhecido.	Não houve vantagens na dosagem direta do LDL, comparado ao valor obtido via fórmula de Friedewald dosados em amostras com jejum. As concentrações nas dosagens de ensaio direto apresentaram variação <5 a 10mg/dL quando comparado a fórmula. Apesar de ser considerada uma variação pequena, pode trazer impactos quanto à medicação e ao prognóstico de pacientes em risco. Além disso, os testes para ensaio direto são mais caros. Por outro lado, os níveis sem jejum de Apo B100 e a razão Apo B100/A-1 foram associadas com DCV neste grupo de mulheres, embora a associação com DCV tenha sido mais forte nas amostras em jejum.
9.	Mora et al., 2008.	Avaliar alterações nos lipídios e Apo em função do tempo após uma refeição típica, e determinar se o jejum altera a associação desses lipídios e Apo com incidência de DCV.	19.983 em jejum (> 8 h) e 6.347 sem jejum.	Todo o perfil lipídico, com exceção do TG, não apresentou alteração significativa quando comparados os estados com e sem jejum, para o prognóstico de DCV em mulheres. Os níveis mais elevados de TG foram obtidos entre 4 a 5 h no período PP, enquanto que para o CT, LDL e não-HDL, em até 10 h PP para associação com DCV. Concluiu-se que o HDL, TG, CT/HDL e Apo A1 preveem DCV quando medidos sem jejum. Por outro lado, o LDL e o colesterol não HDL, além da Apo B100 e a relação B100/A-1, fornecem informações sobre o risco de DCV sem jejum.
10.	Hirayama et al., 2008.	Examinar se a concentração de pre β 1-HDL muda PP em pacientes com DM II e, em caso afirmativo, se o controle da GS pode afetar esse tipo de alteração PP.	Realizadas sete coletas de sangue por dia, sendo sempre 30 minutos antes e 2 h após as refeições, e à meia-noite.	A concentração de pre β 1-HDL não se alterou no período PP do grupo controle. No entanto, nos pacientes com DMII e GS descontrolada, a pre β 1-HDL em jejum foi maior do que no grupo controle (25,4 $\pm$ 6,8 vs 19,8 $\pm$ 6,9 mg/L ApoAI, p<0,05) e diminuiu após o café da manhã (20,9 $\pm$ 7,7 mg/l ApoAI, p<0,01). Nos pacientes com DMII e GS controlada, a concentração de pre β 1-HDL não apresentou pico matinal. Concluiu-se que pacientes com DMII e GS descontrolada apresentam níveis elevados de pré- β 1-HDL pela manhã, seguido por uma redução gradual até a meia-noite.

11.	Langsted et al., 2008.	Testar a hipótese de que os níveis de lipídeos mudam apenas minimamente em resposta à ingestão alimentar.	Tempo de jejum entre 0-8 h. A hora da coleta de sangue foi registrada, sendo entre 8 h e 19 h.	Os níveis de CT, suas frações e albumina reduziram de 3 a 5 h PP. Em compensação, o TG elevou-se após 6 h. Os níveis de colesterol não-HDL, Apo A1 e ApoB não se alteraram nas dosagens PP. As alterações máximas PP foram de 0,2 mmol/L para o CT, 0,2 mmol/L para LDL, 0,1 mmol/L para HDL e 0,3 mmol/L para TG. Concluiu-se que o jejum detecta alterações mínimas que não são clinicamente importantes.
12.	Freiberg et al., 2008.	Testar a hipótese de que o aumento dos níveis de TG sem jejum estão associados ao AVC isquêmico.	Realizadas coletas de sangue entre 8 h e 16 h, sendo 82% das amostras PP com alimentação 3 h antes da coleta, 18% com alimentação a mais de 3 h antes da coleta, e 3% em jejum (>8 h).	Os níveis de TG sem jejum estão associados ao aumento do risco de AVC. Homens com níveis elevados de TG sem jejum de 89 a 176 mg/dL tiveram HRs ajustadas para AVC de 1.3 (351 eventos); para 177 a 265 mg/dL, 1.6 (189 eventos); para 266 a 353 mg/dL, 1.5 (73 eventos); para 354 a 442 mg/dL, 2.2 (40 eventos); e para >443 mg/dL, 2,5 (41 eventos) vs homens com níveis sem jejum <89 mg/dL (HR, 1.0; 85 eventos) (P < 0,001 para tendência). Os valores correspondentes para mulheres foram 1,3 (407 eventos), 2.0 (135 eventos), 1.4 (26 eventos), 2.5 (13 eventos) e 3,8 (10 eventos) vs mulheres com níveis de TG sem jejum <89 mg/dL (HR, 1.0; 159 eventos) (P < 0,001 para tendência). O risco de AVC em 10 anos variou de 2.6% em homens com <55 anos com TG sem jejum <89 mg/dL a 16,7% em homens com >55 anos com TG >443 mg/dL. Os valores correspondentes nas mulheres foram de 1.9% e 12.2%.
13.	Nordestgaard et al., 2007.	Testar a hipótese de que níveis muito altos de TG sem jejum predizem IAM, DIC e morte.	Realizada coleta de sangue sem jejum em todos os participantes. Não há informações sobre os alimentos consumidos nas 8 h anteriores ao exame.	Observou-se um aumento do TG sem jejum. Durante 26 anos, 1.793 participantes desenvolveram IAM, 3.479 desenvolveram DIC e 7.818 morreram. De acordo com os modelos de Cox ajustados e seu respectivo estimador (HR), os níveis elevados de TG sem jejum foram associados ao aumento do risco de IAM, DIC e morte em homens e mulheres.
14.	Bansal et al., 2007.	Determinar a associação dos níveis de TG (com vs sem jejum) e risco DCV.	20.118 em jejum (>8 h) e 6.391 sem jejum.	Os níveis de TG obtidos em estado PP representaram risco a DCV, enquanto os níveis obtidos em jejum não mostraram resultados significativos quando avaliados de forma independente. Nos que já apresentavam fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, os níveis obtidos com ou sem jejum ofertaram resultados similares.

15.	Schaefer et al., 2001.	Avaliar os níveis de lipoproteína plasmática (incluindo RLP), em casos de DCC e controles nos estados de jejum e PP.	Realizadas duas coletas de sangue no mesmo grupo de pacientes, sendo a primeira após um jejum noturno de 12 h, e a outra, PP (4 h após a ingestão de uma refeição rica em gordura, fornecida pelo estudo, obtida na rede McDonald's).	Observou-se que, no estado de jejum, TG, COL RLP, TG RLP e LDL foram significativamente maiores no grupo caso do que no controle em 51%, 35%, 39% e 40%, respectivamente. Esses níveis foram de 57%, 37%, 64% e 37% maior no estado de PP, respectivamente. Valores de HDL foram 27% menores nos casos em jejum e PP. PP, TG, COL RLP e TG RLP aumentaram 64%, 71% e 290% em controles, respectivamente, enquanto nos casos aumentaram em 71%, 94% e 340%, respectivamente (todos $p < 0,0001$). Não houve diferença nos casos versus controles. Após a refeição rica em gordura, o LDL e HDL diminuíram em 5% e 4% nos controles, e em 7% e 6% nos casos, sem diferença significativa. Os valores de jejum correlacionaram-se com os valores de PP para todos os parâmetros (todos $p < 0,0001$). Embora os pacientes com DCC tenham maior jejum e níveis de PP de TG, COL RLP e TG RLP do que os controles, a resposta a uma refeição rica em gordura é comparável. Conclui-se que o jejum não é essencial para essas avaliações.
16.	Ginsberg et al., 1994.	Estudar os efeitos de quatro níveis de ingestão de COL dietético nos níveis de lipídios, lipoproteínas e Apo em jejum, bem como nos níveis PP, em homens jovens e saudáveis com uma dieta com baixo teor de gordura, etapa 1 da <i>American Heart Association</i> .	Realizadas duas coletas de sangue no mesmo grupo, sendo a primeira em coleta capilar sem jejum, para análise do COL via <i>point-of-care</i> , e a segunda em coleta venosa, após jejum de 12 h.	Observou-se que, após o aumento do consumo de colesterol, controlado pelo estudo através de uma dieta com baixo teor de gordura, ocasionou aumento significativo no CT e no LDL dosado em homens saudáveis. O CT apresentou aumento de 1,47 mg/dL para cada 100 mg adicionados à dieta dos indivíduos do estudo. O aumento do CT plasmático se dá devido ao aumento considerável da fração LDL, que representa 1,36 mg/dL para cada 100 mg ingerido na dieta. A alteração na dieta não influenciou os níveis plasmáticos de TG.
Legendas: aHR = <i>adjusted Hazard ratios</i>; apo = apolipoproteína; Apo A1 = apolipoproteína A1; ApoB = apolipoproteína B; AVC = acidente vascular cerebral; CT = colesterol total; COL = colesterol total; CI = cumulative incidence; D = dosado; DCC = doença cardíaca coronariana; DCV = doença cardiovascular; DIC = doença isquêmica cardíaca (<i>ischemic heart disease</i> IHD); dL = decilitro; DM II = diabetes mellitus tipo 2; F = Friedewald; GS = glicemia sanguínea; h = horas; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HDL = lipoproteína de alta densidade (<i>high density lipoprotein</i>); HR = Hazard ratios; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = correlação interclasse; L = litro; LDL = lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>); mg = miligrama; MI = <i>myocardial infarction</i>; mmol = milimolar; NHANES III = Terceira Pesquisa				

Nacional de Exames de Saúde e Nutrição (<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>); PP = pós prandial; RLP = partículas remanescentes de colesterol (<i>remnant-like particle</i>); TG = triglicerídeos; vs = versus.

Fonte: A autora, 2022

4. DISCUSSÃO

A análise crítica dos resultados evidenciou que não há vantagens das dosagens relacionadas ao perfil lipídico realizadas após o jejum de 12 horas, quando comparadas às dosagens realizadas em estado de flexibilização do jejum. Os parâmetros do perfil lipídico, quando dosados em jejum, apresentam apenas diferenças que são consideradas clinicamente irrelevantes. Entretanto, a recomendação do uso facultativo do jejum foi favorável, uma vez que os resultados obtidos com a flexibilização do jejum refletem o real estado metabólico do paciente de forma mais fidedigna, visto que o padrão alimentar mais comum ao longo das 24 horas é a condição pós-prandial.

O estudo de Nordestgaard e colaboradores (2017) relata que não existem evidências clínicas que demonstrem que a dosagem do perfil lipídico em jejum traga benefícios aos resultados obtidos, porém ressalta que existem evidências que comprovam a vantagem da dosagem do perfil lipídico em condição pós-prandial.

Grupos especiais, como crianças, diabéticos, idosos, pacientes com doença renal e/ou doença cardiovascular, gestantes e lactantes tendem a se beneficiar com a possibilidade da realização das dosagens laboratoriais do perfil lipídico em condição pós-prandial, e exigem maior atenção quanto à avaliação do perfil lipídico. O jejum prolongado, além de não refletir o estado metabólico normal, é um risco devido às chances de desenvolvimento de hipoglicemia e alterações importantes devido ao metabolismo lipídico ser ativado para balanceamento energético (Faludi et al, 2017; Jellinger et al, 2017; Doran et al, 2014; Steiner et al, 2011).

Dados do Consenso Brasileiro elaborado em 2016 mostram que, em estudo realizado entre as regiões, existem de 10 a 23,5% de crianças e adolescentes dislipidêmicos no país. Este número tende a ser crescente, devido aos hábitos alimentares ricos em consumo de ultraprocessados e industrializados por este público, bem como o aumento do sedentarismo. A diretriz publicada pela *American Association of Clinical Endocrinologists*, em 2016, evidencia a importância do rastreamento de risco cardiovascular e o gerenciamento destes, bem como a promoção da saúde, ainda na infância, como forma de evitar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares a longo prazo. Nesta fase, o risco tende a ser avaliado através de alterações nos valores de LDL-c.

O estudo de Kubo e colaboradores (2017) com crianças saudáveis mostrou resultados satisfatórios através da comparação de diferentes métodos para determinação do LDL-c, evidenciando que a diferença entre a técnica de cálculo realizada pela fórmula de

Friedwald (1972) e a técnica realizada através da dosagem direta do analito foi inferior a 10%, quando comparados os valores obtidos com e sem jejum. O estudo de Steiner e colaboradores (2011), também realizado em crianças saudáveis, mostrou que os valores obtidos em estado pós-prandial foram clinicamente relevantes, uma vez que 4% das crianças com níveis normais de triglicerídeos em jejum apresentavam de fato uma elevação verdadeira nos valores deste analito na dosagem realizada sem uso do jejum. Também foi possível destacar que os valores obtidos de colesterol total e LDL-c em jejum nestas crianças foram, respectivamente, de 2 mg/dL e 5 mg/dL menores do que os obtidos em estado pós-prandial.

Em pacientes diabéticos, observa-se um aumento do risco cardiovascular de origem não-lipídica, uma vez que devido ao quadro de resistência insulínica, os níveis de triglicerídeos tendem a aumentar, enquanto os níveis de HDL tendem a diminuir. Além disso, os indivíduos diabéticos sofrem grandes transtornos com a aplicação do jejum de 12 horas para dosagens laboratoriais, visto que os quadros de hipoglicemia enquanto aguardam o atendimento são comuns (Faludi et al, 2017; Jacobson et al, 2016).

O quadro de dislipidemia é comumente encontrado em indivíduos idosos, tendo em vista que os fatores de risco se tornam mais exacerbados com o tempo, pois foram adquiridos ao longo da vida. Por conta deste fato, os indivíduos mais velhos tendem a fazer uso de medicamentos de forma contínua e combinada, sendo as patologias mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência renal e alterações tireoidianas. Ocorre também um alto número de casos de aterosclerose subclínica, com eventos cardiovasculares repentinos, e muitas vezes fatais (Faludi et al, 2017; Kinoshita et al, 2018).

O estudo de Phoon e colaboradores (2021), desenvolvido em 470 indivíduos, com média de idade de 62,5 anos e diagnóstico de diabetes mellitus e dislipidemia, mostrou uma boa relação entre os valores obtidos nas dosagens realizadas com e sem jejum no mesmo grupo de participantes. As diferenças naturalmente elevadas nos valores pós-prandiais foram consideradas clinicamente insignificantes, e os resultados reforçam as recomendações das diretrizes mundiais acerca da determinação pós-prandial do perfil lipídico. Resultados similares foram observados no estudo de Schaefer e colaboradores (2001), desenvolvido em 176 indivíduos, com média de idade de 62 anos, que determinou que o jejum não é essencial para a dosagem do perfil lipídico neste público, e os ensaios pós-prandiais podem ser utilizados de forma segura para acompanhamento de indivíduos dislipidêmicos.

A doença renal crônica é um fator de risco importante para o desenvolvimento de dislipidemia, sendo as doenças cardiovasculares uma das principais causas de morte para esses indivíduos. Em pacientes renais, as alterações relacionadas ao perfil lipídico são relacionadas à

diminuição da função renal, o que altera os mecanismos para diminuição de lipoproteínas, levando a um aumento dos triglicerídeos e do colesterol total, e a diminuição do HDL-c (Faludi et al, 2017; Kinoshita et al, 2018).

O estudo de Desmeules e colaboradores (2005), desenvolvido em 48 indivíduos submetidos à hemodiálise, com diagnóstico de diabetes mellitus e dislipidemia, em uso de estatinas, corrobora a recomendação da dosagem pós-prandial para determinação do perfil lipídico, uma vez que os resultados obtidos evidenciaram valores de não-HDL-c estritamente similares, independente do estado de jejum.

Em pacientes com histórico ou doença cardiovascular já confirmada, entre outros fatores de risco, como idade avançada, diagnóstico de diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica, uso de álcool e tabaco, o quadro de dislipidemia é comum e muitas vezes negligenciado (Faludi et al, 2017; Jellinger et al, 2017; Kinoshita et al, 2018).

O estudo de Nordestgaard e colaboradores (2007), desenvolvido através do *Copenhagen City Heart Study*, contando com 13.981 indivíduos, por 26 anos de acompanhamento, apresentou resultados satisfatórios quanto às dosagens pós-prandiais do perfil lipídico neste público, sendo um marco na comunidade científica acerca do tema. Os resultados obtidos demonstraram que os níveis de triglicerídeos comumente aumentados após a refeição estariam relacionados a um alto índice de partículas aterogênicas, sendo estas remanescentes de lipoproteínas ricas em quilomícrons. Resultados similares foram encontrados nos estudos de Mora e colaboradores (2008), realizado no *Woman's Health Study*, com 26.509 participantes saudáveis, após um acompanhamento de onze anos.

A avaliação do perfil lipídico em gestantes e lactantes deve ser realizada com cautela, devido a alterações fisiológicas comuns, sobretudo no terceiro trimestre, onde ocorrem aumentos nas taxas de triglicerídeos e VLDL-c, para compensar o alto gasto energético, ocasionando uma dislipidemia secundária ao período gestacional. Também devem ser considerados aumentos nos valores de colesterol total, devido à alta demanda hormonal. Cabe ressaltar a importância da avaliação do perfil lipídico em gestantes para a aplicação de fármacos, uma vez que as estatinas podem ser potencialmente teratogênicas (Faludi et al, 2017; Jellinger et al, 2017; Kinoshita et al, 2018).

Como pontos fortes desta RSL, destacam-se o registro do estudo no PROSPERO e o desenvolvimento embasado no *guideline* PRISMA (2020), que indicam um conjunto de itens baseados em evidências necessárias para composição de uma sistematização de estudos. Outro ponto importante a se destacar, foi a avaliação da qualidade metodológica, realizada em *duplo-check* por duas autoras distintas, tendo a avaliação final de uma terceira revisora, ampliando

assim a obtenção de estudos. Ressalta-se também a conscientização acerca da possibilidade do uso facultativo do jejum para a dosagem do perfil lipídico, baseado em evidências, que ofertam além de melhores resultados para rastreamento e acompanhamento de pacientes, também otimizam a adesão dos mesmos aos exames laboratoriais, evitando assim desconfortos relacionados ao jejum, à falta de flexibilização de horários para a coleta e à alta demanda nos laboratórios clínicos no horário na manhã (Faludi et al, 2017; Scartezini et al, 2017; Nordestgaard et al, 2017).

Dentre as limitações para o desenvolvimento desta RSL, destacam-se que, no processo de seleção de artigos, muitos estudos foram excluídos, apesar de a busca bibliográfica obter um amplo resultado, devido às incompatibilidades aos critérios de inclusão estabelecidos. Por este motivo, muitos estudos de interesse acerca do tema podem não ter sido citados. Sobre os estudos selecionados, muitos obtiveram dados em relação à condição de jejum, bem como da rotina alimentar realizada antes da coleta, baseados nos relatos dos pacientes (62,5% dos artigos selecionados), o que pode gerar incertezas. Devido a isto, não houve homogeneidade nos grupos analisados em relação ao tempo empregado e da qualidade do jejum realizado.

Existem limitações importantes também acerca da aplicabilidade do uso facultativo do jejum nas dosagens do perfil lipídico, pois no Brasil os pacientes comumente realizam uma série de exames laboratoriais em conjunto, e dentre eles, o controle glicêmico, e para a realização deste, o jejum é imprescindível. Além disto, o quadro de hipertrigliceridemia representa a maior interferência na aplicabilidade do uso facultativo do jejum, uma vez que no estado alimentado, existe o aumento de triglicerídeos, o que num quadro de hipertrigliceridemia, pode representar turbidez da amostra e interferência nos métodos laboratoriais comumente empregados para realização do teste.

Em casos onde o resultado de triglicerídeos em estado pós-prandial apresentar-se acima de 440 mg/dL, o exame deve ser repetido após o jejum de 12 horas para reavaliação do caso e subsequente estratificação de risco. Cabe ressaltar que o valor de triglicerídeos acima de 400 mg/dL também altera a determinação dos demais analitos pela fórmula de Friedwald (1972), devendo esta ser adaptada e, quando necessário, corrigida, através dos parâmetros determinados pelas equações de Sampson e Martin-Hopkins, que se mostram mais eficazes para estes casos (Faludi et al, 2017; Scartezini et al, 2017; Vasse, 2023).

O período pós-ingestão de alimentos, notadamente, resulta na presença de quilomícrons circulantes, com a concentração plasmática de triglicerídeos sujeita a aumentos consideráveis dependendo da natureza e quantidade dos alimentos ingeridos. Concentrações de LDL-c e HDL-c também experimentam um decréscimo temporário após as refeições. Deve-se observar

que os quilomícrons são quase completamente metabolizados entre 6 a 9 horas, tornando sua detecção passível de atenção após um período de 12 horas (Faludi et al, 2017; Henry, 2012).

Ressaltamos a importância de um estímulo junto aos laboratórios e todos os profissionais da saúde envolvidos na determinação do perfil lipídico, para garantia da acurácia na obtenção desses valores, uma vez que o exame é feito diariamente na rotina laboratorial, e utilizado amplamente para monitoramento de risco cardiovascular e posologia de medicamentos quando assim necessário. O laboratório clínico deve incentivar treinamentos e reciclagens aos seus colaboradores, além de investir em controle de qualidade, equipamentos e insumos para garantir a obtenção de resultados de perfil lipídico com maior nível de precisão e exatidão possíveis, com ou sem o uso de jejum.

A orientação acerca do uso do jejum, bem como outras recomendações pré-analíticas, como as relacionadas à alimentação, uso de medicamentos e prática de exercícios, compete aos prescritores e ao laboratório clínico.

CONCLUSÃO

As dosagens realizadas com a flexibilização do jejum, para determinação do perfil lipídico, além de trazerem benefícios aos pacientes e ao sistema pré-analítico do laboratório clínico, apresentam maior conformidade para a determinação de risco cardiovascular, através principalmente da avaliação dos valores obtidos na determinação dos triglicerídeos.

O uso facultativo do jejum deve ser estabelecido através de orientação médica, e os métodos e leituras laboratoriais devem ser readequados a esta realidade, informando através do laudo os parâmetros referentes ao perfil lipídico com e sem uso do jejum de 12 horas.

REFERÊNCIAS

BANSAL, S., et al. **Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.** JAMA. 2007 Jul 18;298(3):309-16.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

CARON, J., et al. **Intermittent Fasting: Potential Utility in the Treatment of Chronic Pain across the Clinical Spectrum.** Nutrients. 2022 Jun 18;14(12):2536.

CARTIER, L., et al. **Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital.** Clin Biochem. 2018 Feb;52:61-66.

CORDOVA, C., GALGOWSKI, C. **Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience?** Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):747-749.

DESMEULES, S., et al. **Nonfasting Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Is Adequate for Lipid Management in Hemodialysis Patients,** Am J Kidney Dis., Volume 45, Issue 6, 2005, Pages 1067-1072.

DORAN, B., et al. **Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III).** Circulation. 2014 Aug 12;130(7):546-53. Epub 2014 Jul 11.

FALUDI, A. et al. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.** Arq Bras Cardiol., v. 102, n. 2, Supl. 1, 1-76, ago 2017.

FREIBERG J., et al. **Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population.** JAMA. 2008 Nov 12;300(18):2142-52.

FRIEDEWALD, W., et al. **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.** Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502.

GINSBERG, H., et al. **A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men.** Arterioscler Thromb. 1994 Apr;14(4):576-86.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 21ª ed. Barueri: Manole, 2012.

HIRAYAMA, S., et al. **Prebeta1-HDL is elevated in the fasting state, but markedly reduced postprandially in poorly controlled type 2 diabetic patients.** Clin Chim Acta. 2009 Mar;401(1-2):57-62. Epub 2008 Nov 17.

HONG, B. et al. **A single 36-h water-only fast vastly remodels the plasma lipidome.** Front. Cardiovasc. Med. 10:1251122. 01 - 11, Set 23.

JACOBSON T., et al. **National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2.** J Clin Lipidol. 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-122.e1. Epub 2015 Sep 18.

JELLINGER, P. et al. **American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease.** Endocr Pract. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.

KERNDT, P., et al. **Fasting: the history, pathophysiology and complications.** West J Med. 1982 Nov;137(5):379-99.

KINOSHITA, M., et al. **Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017.** J Atheroscler Thromb. 2018 Sep 1;25(9):846-984.

KUBO, T., et al. **Usefulness of non-fasting lipid parameters in children.** J Pediatr Endocrinol Metab. 2017 Jan 1;30(1):77-83.

LANGSTED, A., **Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction.** Circulation. 2008 Nov 11;118(20):2047-56.

LEWIS, G., RADER, D. **New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport.** Circ Res. 2005 Jun 24;96(12):1221-32.

LUNDH, A.; GÖTZSCHE, P. **Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies.** BMC medical research methodology, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2008.

MARTIN, S., et al. **Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile.** JAMA. 2013 Nov 20;310(19):2061-8.

MOHER, D., et al. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** J Clin Epidemiol 2009;62(10):1006-12.

MORA, S., et al. **Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women.** Clin Chem. 2009 May;55(5):888-94.

MORA, S., et al. **Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events.** Circulation. 2008 Sep 2;118(10):993-1001. Epub 2008 Aug 18.

MORA, S., et al. **Association of Nonfasting vs Fasting Lipid Levels With Risk of Major Coronary Events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm.** JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):898-905.

NORDESTGAARD, B. et al. **Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.** Eur Heart J.; 37(25):1944-1958, julho 2016.

NORDESTGAARD, B., et al. **Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women.** JAMA. 2007 Jul 18;298(3):299-308.

PAGE, M., et al. **PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews.** BMJ 2021;372:n160.

PHOON, I., et al. **Compatibility between an overnight fasting and random cholesterol tests in Asians.** Sci Rep 11, 6478, Mar 2021.

SCARTEZINI, M. et al. **Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling.** Arq Bras Cardiol., v. 108, n.3, 195-197, Mar 2017.

SCHAEFER, E., et al. **Comparison of fasting and postprandial plasma lipoproteins in subjects with and without coronary heart disease.** Am J Cardiol. 2001 Nov 15;88(10):1129-33.

SCHIAVO, M., et al. **Influência da dieta na concentração sérica de triglicerídeos.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 39, n. 4, p. 283–288, 2003.

SIDHU, D., NAUGLER, C. **Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study.** Arch Intern Med. 2012 Dec 10;172(22):1707-10.

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Cardiologia – Departamento de Aterosclerose, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. **Consenso Brasileiro para a normatização e determinação do perfil lipídico.** Versão 1.13, dez 2016.

STEINER, M., et al. **Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study.** Pediatrics. 2011 Sep;128(3):463-70.

STERNE, J., et al. **RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.**

STERNE, J., et al. **ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions.**

TREPANOWSKI, J., BLOOMER, R. **The impact of religious fasting on human health.** Nutrition Journal 2010 9:57.

VASSE, J., et al. **Assessment of three equations to calculate plasma LDL cholesterol concentration in fasting and non-fasting hypertriglyceridemic patients.** Clin Chem Lab Med. 2023 Sep 8.

WELLS, G., et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.** Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acessado em 2022.

APÊNDICE A – Registro no PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews*.

[Register your review now](#)

[Edit your details](#)

You have 1 records

Records I'm working on

These records are still being edited by you and have not been submitted for publication.

ID	Title	Status	Last edited
CRD42022370007	The relevance of the optional use of fasting in laboratory dosages that make up the Lipid Profile: Systematic Literature Review To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.	Registered	28/12/2023  

APÊNDICE B – *The relevance of the optional use of fasting in laboratory measurements that make up the lipid profile: A systematic literature review* (Artigo publicado no Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis).

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 240 (2024) 115925



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-pharmaceutical-and-biomedical-analysis



Review

The relevance of the optional use of fasting in laboratory measurements that make up the lipid profile: A systematic literature review

Aliene Dias de Oliveira ^{a,*}, Amanda Ribeiro dos Santos ^a, Livia Costa de Oliveira ^b, José Firmino Nogueira Neto ^a

^a State University of Rio de Janeiro – UERJ, Lipid Laboratory, Piquet Carneiro Polyclinic, 381, Marechal Rondon Avenue, São Francisco Xavier, Rio de Janeiro, RJ 20950003, Brazil

^b National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva – INCA, Palliative Care Unit, 274, Visconde de Santa Isabel Street, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20560-121, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Fasting
Dyslipidemia
Lipid profile
Lipoproteins
Non-HDL-c

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the impact of fasting easing on laboratory measurements of the lipid profile, in order to contribute to the fidelity of interpretation of laboratory results. Starting in October 2022, a Systematic Literature Review (SLR) was carried out, using articles indexed in the electronic databases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, LILACS and Cochrane Library, following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Group (PRISMA). This RSL was registered with PROSPERO, under registration number CRD42022370007. For inclusion, articles had to be original and developed in humans. After evaluating the methodological quality and analyzing the risk of bias, we obtained 16 articles published between 1994 and 2021, providing data on a total of 398,709 individuals, aged between 3 and 93 years. According to the selected studies, lipid profile measurements performed with flexible fasting, in addition to bringing benefits to patients and the pre-analytical system of the clinical laboratory, are more suitable for determining cardiovascular risk, mainly through the assessment of values obtained in the determination of triglycerides. It is therefore concluded that the optional use of fasting must be established through medical advice. In addition, laboratory methods and readings must be readjusted to this reality, informing through the report the parameters related to the lipid profile with and without the use of a 12-hour fast.

1. Introduction

The lipid profile is a set of clinical analyzes that assess the concentration of various lipid components in the blood, playing a fundamental role in the assessment of cardiovascular risk. The analysis of the lipid profile must necessarily include the measurement of triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and its fractions, high-density lipoprotein (HDL-c) and low-density lipoprotein (LDL-c) values [1].

TC represents the sum of LDL-c, HDL-c and a fraction of triglycerides in very low-density lipoproteins, called VLDL-c. The measurement and release of VLDL-c in the report became optional, and the measurement of the fraction known as non-HDL cholesterol (non-HDL-c) was included as a new parameter to compose the lipid profile [2,3].

The HDL-c fraction is directly related to an antiatherogenic role, as it acts mainly in the reverse transport of cholesterol, removing cholesterol at the tissue level, and directing it to the liver, so that it can be properly

excreted. The LDL-c fraction is directly associated with the formation of atherogenic plaques, being considered the most relevant value for the assessment of cardiovascular risk and the main therapeutic target for patients considered at risk [1,4].

TG are lipid molecules that represent one of the main sources of energy storage for the body, being deposited in adipose and muscle tissues, and transported via the bloodstream through VLDL-c. High levels of this marker are also related to metabolic disorders and worsening developments in cardiovascular conditions [1,5].

According to the Brazilian Consensus for Standardization of the Laboratory Determination of the Lipid Profile [6], dyslipidemia is defined as “a disorder that alters the serum levels of lipids” and, like systemic arterial hypertension (SAH), is considered one of the risk factors for cardiovascular diseases.

Dyslipidemias can be classified, according to etiology, as hyperlipemia (when there is an increase in lipoprotein levels) or hyperlipemia

* Corresponding author.
E-mail address: alienenias@gmail.com (A.D. de Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115925>

Received 8 May 2023; Received in revised form 28 October 2023; Accepted 13 December 2023

Available online 15 December 2023

0731-7085/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

(when there is a decrease in lipoprotein values). It is also possible to classify them according to their origin, which may be primary, related to genetics, or secondary, when the condition arises from bad lifestyle habits, use of drugs and/or the presence of other comorbidities, such as overweight and obesity [3].

The laboratory classification of dyslipidemia is defined based on the change in the lipid profile and the specific lipid fraction, which can be: a) hypercholesterolemia, when there is an increase in the LDL-c fraction; b) hypertriglyceridemia, when there is an increase in triglyceride levels; c) mixed hyperlipidemia, when there is an increase in both fractions together, which can also be assessed by the change in the values obtained in the calculation of non-HDL-c; and d) low HDL-c, when there is a decrease in the HDL-c fraction, whether or not this is combined with an increase in the other fractions [3].

Other markers for detecting cardiovascular diseases can be requested as complementary tests, the most commonly used being the measurement of lipoprotein (a) – Lp (a), ultrasensitive C-reactive protein (US-CRP), as an auxiliary tool in risk classification, and homocysteine (HCY), for complementary evaluation of the circulatory system [7,8].

Multiple biological factors can influence lipid and lipoprotein concentrations. Cholesterol levels, consistently with the passage of time, increase in both men and women, with women showing lower values compared to men, except for childhood and after turning 50 years of age. Likewise, the daily composition of the diet, when rich in saturated fats and cholesterol, has a major impact on plasma lipid concentrations, requiring several weeks for the effects of dietary changes to become noticeable [1–3].

In conventional clinical routine, one of the pre-analytical requirements for measuring lipid profile values was the recommendation of a twelve-hour fast to standardize reference values. However, the results obtained when applied to this practice do not always express the real metabolic state of the patient, since it is not usual for the individual to undergo prolonged fasting in their routine. For this reason, it is imperative to ensure that the usual diet is maintained unchanged for a period of two weeks before carrying out the lipid profile analysis [3,7].

The practice of fasting has been adopted by humanity since ancient times and is still used today for various reasons and audiences. Fasting can be defined as a state of dietary restriction, which may be total or partial, relative to a certain period and/or the intake of certain specific food groups [9].

Religious fasting, practiced by different faiths, is related to penance, preparation for rituals and demonstration of connection with the divine. However, there is also the use of fasting as a health promotion tool, since its applicability is related to weight loss and calorie control strategies, especially in patients who have comorbidities such as overweight, obesity, diabetes, cardiovascular diseases, chronic inflammation, and systemic arterial hypertension [10–12].

As described in the Update of the Brazilian Guideline on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis of the Brazilian Society of Cardiology [1], the dosages of TC, HDL-c and Apolipoproteins are not changed in the optional use of fasting, and this should be recommended to patients who belong to groups that require greater attention, such as pregnant women, the elderly, children, diabetic patients using oral or insulin-dependent hypoglycemic agents and other priority care patients.

TG values that may be altered in non-fasting doses may represent a true risk for the development of cardiovascular events. For this reason, a discussion began among researchers on this parameter of metabolic syndrome about the applicability of the optional use of fasting to determine the analytes that make up the lipid profile [3,7].

However, there is still no consensus in the scientific community about the effectiveness of the nonfasting condition truly reflecting in the dosages of the analytes that make up the lipid profile. Cordova and Galgowski [13] argue that there is a strong commercial bias behind the scientific determination to choose flexible fasting and postprandial determination of the lipid profile.

Therefore, the objective of this study was to conduct a Systematic

Literature Review (SLR) on the impact of fasting and its flexibility for laboratory lipid profile measurements to contribute to the fidelity of the interpretation of laboratory results.

2. Methods

This study comprised a systematic review of the literature on the relevance of the optional use of fasting in the dosages that make up the lipid profile, covering the scientific literature available until October 2022.

This RSL was registered with PROSPERO (registration number: CRD42022370007) and conducted in accordance with the guidelines described in the article “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) [14,15] and with the purpose of verifying whether the use of the optional use of fasting, for lipid profile measurements, represents oscillation of major changes to the patient’s true metabolic state or not, and whether the optional use of fasting has brought improvements in the care of the priority public or is just used as a patient adherence tool and increased profits for laboratories. Based on this guidance, the general and specific objectives of this study were defined.

The tables and figures present in this review were developed in the Microsoft Excel and Microsoft Word programs, used to compile data based on the literature, gathering only relevant information inherent to the objective of this study.

As a strategy, the PICO tool was used, where P = population, I = intervention, C = control, and O = outcome, being defined according to the data described in Table 1[16].

2.1. Search strategy

The bibliographic search began in October 2022, in the electronic databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scopus® (which includes MEDLINE and Embase®), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) (which includes the Scientific Electronic Library Online - SciELO) and Cochrane Library, using keywords obtained from the DeCS terms (Health Sciences Descriptors), which were later translated into the corresponding Medical Subject Headings (MeSH) terms, by a single researcher (A.D.O.).

After defining the keywords, the search strategy began, following the descriptive standards of each electronic database, as described in Table 2.

No restrictions were imposed on publication date, sample size or study design (retrospective or prospective). The snowballing method of manual tracking for publications of interest in the reference lists of previously selected articles was used as a second search strategy. All references with abstracts available online were recorded in a spreadsheet.

2.2. Inclusion criteria

As inclusion criteria, articles should:

- be publications referring to the original work.
- be studies carried out in humans.
- have moderate to high methodological quality.
- be studies developed with differentiated fasting methodology.

2.3. Exclusion criteria

As exclusion criteria, the following were adopted:

- articles assessed as having low methodological quality.
- articles unavailable for full access.
- articles published in languages other than English or Neo-Latin languages.
- publications in which the lipid profile is used as a complementary

Table 1
“PICO” criteria for inclusion of studies.

Parameter	Description
P – Population	Studies involving individuals of all age groups will be evaluated.
I – Intervention	Optional use of fasting (postprandial analysis) in laboratory measurements of lipid profile.
C – Control	Evidence indicates that there are no important alterations in the values of lipoproteins. The postprandial alterations found in triglycerides are subtle and can be corrected through the patient's case study, as well as the adaptation of reference values.
O – Outcome	Real impacts of making fasting more flexible on laboratory measurements that make up the lipid profile, as well as the effect of the optional use of fasting on the results obtained in different patient profiles, especially in special populations, such as the elderly, children, pregnant women, breastfeeding women, and people with disabilities. Evaluate laboratory performance in relation to the correct diagnosis of dyslipidemia, the number of repetitions and re-collections requested due to errors related to the dosages that make up the lipid profile.

Table 2
Databases and controlled vocabulary terms included in the respective search strategy.

Database	Keywords
PubMed/MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non-HDL-cholesterol")
EMBASE (http://www.embase.com/search)	("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non-HDL-cholesterol")
Scopus (http://www.scopus.com)	("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non-HDL-cholesterol")
LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/)	("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non-HDL-cholesterol")
Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)	("fasting" OR "time restricted feeding" OR "postprandial") AND ("dyslipidemia") AND ("lipid profile") AND ("lipoproteins") AND ("non-HDL-cholesterol")

test, and not as the main analysis.

e) experimental and/or animal studies.

f) articles referring to global protocols and guidelines on laboratory measurements of the lipid profile.

2.4. Selection of articles

The articles found in the searches were spreadsheeted according to the corresponding database. The titles of all articles found in the search were reviewed, and those potentially appropriate for evaluating the relevance of the optional use of fasting were retained. Then, the abstracts were evaluated and the relevant publications were retrieved in full for evaluation, using the double-check reading methodology, by two independent reviewers (A.D.O and A.R.S.), to determine whether such articles would comply with the inclusion and exclusion criteria. The opinion of a third reviewer (O.) was considered, in case of incompatibility between researchers.

2.5. Assessment of methodological quality

The assessment of methodological quality was carried out by two reviewers (A.D.O and A.R.S.), independently. For observational studies, the Newcastle-Ottawa [17] scale was used, which consists of three criteria: selection, comparability, and evaluation of results. Studies were classified as high (7–9 points), moderate (4–6 points) or low (<3 points) quality. To assess the quality of clinical trials, a scale from the Cochrane Risk of Bias Tool for randomized (RoB2) [18] and non-randomized (ROBINS-I) [19] clinical trials was used. Any disagreements were resolved by consensus and, when necessary, a third reviewer (O.) was contacted.

2.6. Data extraction

Data extraction was carried out by a researcher (A.D.O) using a form specially designed to record the following information: a) author, b) year of publication, c) country, d) sample size, e) study design, f) participant characteristics (gender, age, and health status), g) objectives, h) fasting characteristics and i) main results.

3. Results

The search carried out in bibliographic databases resulted in the following number of articles retrieved: 4 in PubMed/MEDLINE, 34 in EMBASE, 296 in SCOPUS, 14 in LILACS and 0 in the Cochrane Library, making a total of 348 studies of interest.

After initial analysis, at least 21 duplicate studies were found. After their elimination, a total of 327 titles were obtained, of which 147 articles were selected for abstract reading. At the end of this stage, a set of 44 articles were obtained for full text reading, and of these, four were considered eligible. Then, the snowballing method was carried out on the reference lists of the selected articles and on the global guidelines, where in the end 14 more studies were retrieved. After evaluating the methodological quality of the studies, two of them were excluded due to low quality. Finally, 16 articles were included in the RSL, as can be seen in Fig. 1.

The observational articles included were classified as having high methodological quality using the Newcastle-Ottawa Scale, which consists of a form whose evaluation is carried out based on the distribution of a maximum of one star (*) in each item of the criteria presented (selection and outcome). In the comparability criterion, the maximum score to be distributed is two stars (**). The classification defined for the selected studies can be seen in Table 3.

Clinical trials were evaluated using the Cochrane Risk of Bias Tool scales, which consists of classifying studies using five (for randomized clinical trials) and seven (for non-randomized clinical trials) criteria, using the levels as assessment tools: classification between a) low risk, b) high risk, c) some concerns and d) no information. After the evaluations, the selected studies presented a low risk of bias (2 out of 4) or some worrying elements (2 out of 4), as explained in Table 4.

Data referring to a total of 398,709 individuals, aged between 3 and 93 years, were systematized. It is noted that the articles included in the review were published between 1994 and 2021, nine studies with a prospective cohort design (56.25 %), four studies developed by clinical trials (25 %), two cross-sectional studies (12.5 %) and a retrospective cohort study (6.25 %).

The countries in which the studies were published were: United States (50 %), Denmark (18.75 %), Canada (12.5 %), Japan (12.5 %) and Singapore (6.25 %), all of which were published in English Language.

The general characteristics of the studies, regarding the country of publication, sample size, study design and general characteristics of the participants, such as gender, age, and health status, can be seen in Table 5.

The analyses were performed relying on different pre-analytical methods for obtaining the blood sample, with most studies presenting

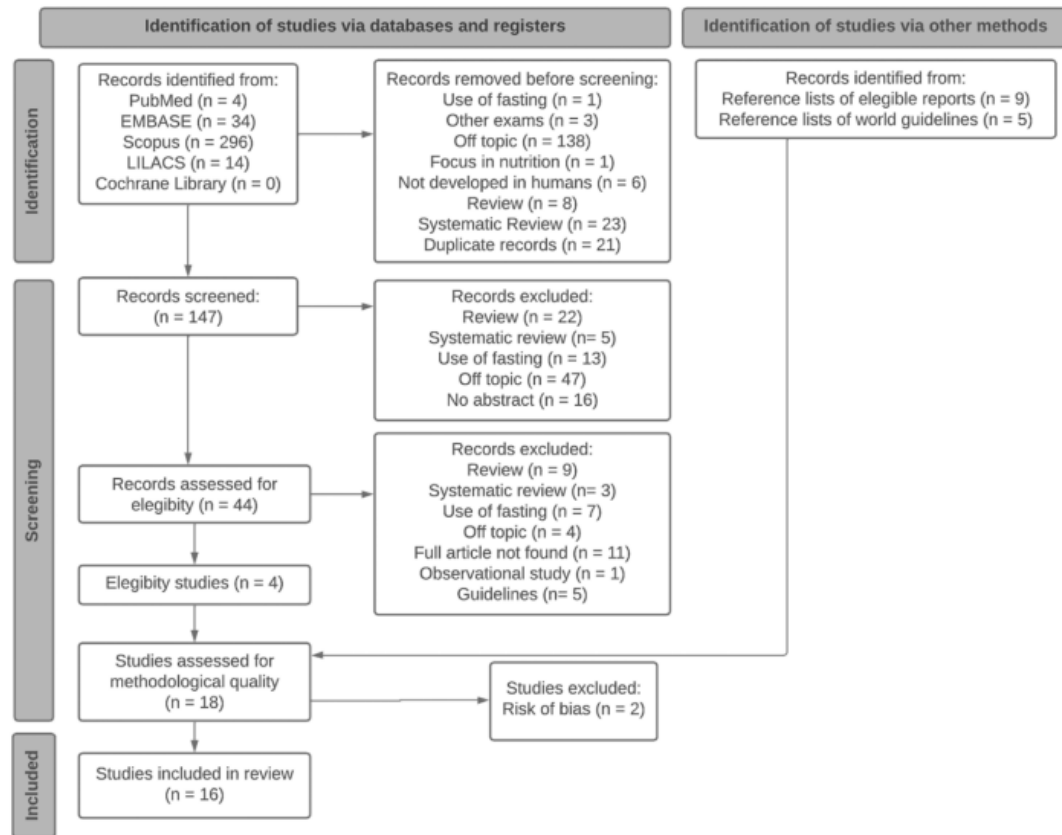


Fig. 1. Article selection flowchart*. Note: *Designed from PRISMA [14,15].

Table 3

Assessment of the methodological quality of the selected observational articles.

Article	Selection				Comparability	Outcome			Total	Classification
	1	2	3	4		1	2	3		
Phoon et al., 2021.[20]	*	-	*	*	*	*	*	*	7*	+++
Kubo et al., 2016.[21]	*	-	*	*	**	*	*	-	7*	+++
Langsted et al., 2008.[22]	*	-	*	*	**	*	*	*	8*	+++
Doran et al., 2014.[23]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Sidhu et al., 2012.[24]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Bansal et al., 2007.[25]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Freiberg et al., 2008.[26]	*	*	-	*	*	*	*	*	7*	+++
Cartier et al., 2018.[27]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Steiner et al., 2011.[28]	*	*	*	*	*	*	*	-	7*	+++
Mora et al., 2009.[29]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Mora et al., 2008.[30]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Nordstgaard et al., 2007.[31]	*	*	*	*	*	*	*	*	8*	+++
Quality rating:										
Low +				Moderate ++			High +++			

Note: *According to the Newcastle-Ottawa scale [17].

fasting and postprandial results measured in the same patients (43.75 %), and others presenting different groups of patients such as with and without fasting, with variable N (37.5 %), collections performed strictly without fasting (6.25 %), and with a workload of fasting determined by

the patient, upon admission (18.75 %) (Table 6).

Most articles reported increased triglycerides when measured in the nonfasting state and demonstrated that the measurement of the analyte in the postprandial state would indicate, more assertively, the risk of

Table 4
Assessment of methodological quality of clinical trials. *.

(A) Randomized clinical trials								
Article	D1	D2	D3	D4	D5	Total		
Mora et al., 2019.[32]	+	+	+	+	+	+		
Schaefer et al., 2001.[33]	+	+	+	+	+	+		
(B) Non-randomized clinical trials								
Article	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Hirayama et al., 2008.[34]	+	-	+	+	-	+	+	-
Ginsberg et al., 1994.[35]	+	-	+	+	-	+	+	-
Subtitle:								
+ Low risk × High risk - Some concerns ? No information								

Note (A): D1: Bias resulting from the randomization process; D2: Bias due to deviations from the intended intervention; D3: Bias due to lack of outcome data; D4: Bias in outcome measurement; D5: Bias in the selection of the reported outcome. Articles evaluated by the Cochrane Risk of Bias Tool for randomized trials (RoB2) [19]. (B): D1: Confusion bias; D2: Bias due to participant selection; D3: Bias in the classification of interventions; D4: Bias due to deviations from intended interventions; D5: Bias due to missing data; D6: Bias in the measurement of results; D7: Bias in the selection of the reported result. Articles evaluated by the Risk of Bias Tool in non-randomized studies (ROBINS-I) [18].
*According to the Cochrane Risk of Bias Tool scale [18,19].

developing cardiovascular diseases compared to the measurement performed in the fasting state (87.5 %) (Table 6).

As for the other parameters that make up the lipid profile, the studies showed clinically significant differences in the dosages obtained in

fasting (50 %), classifying its practice as non-essential to measure the lipid profile (12.5 %). About the optional use, there was adherence recommendations for measuring the lipid profile in priority populations such as children and patients with diabetes, dyslipidemia and at risk of cardiovascular disease (18.75 %) (Table 6).

4. Discussion

The critical analysis of the results showed no advantages in dosing the lipid profile after a 12-hour fast compared to the dosages measured in a state of fasting flexibility. In the fasting state, lipid profile parameters show only differences considered clinically irrelevant. However, the recommendation for the optional use of fasting was favorable, since the results obtained with fasting flexibility reflect more reliably the actual metabolic status of the patient, as the most common dietary pattern over the 24 h is the postprandial condition.

The study by Nordestgaard et al.[36] reports no clinical evidence demonstrating that measuring the fasting lipid profile brings benefits to the results obtained; however, it emphasizes evidence of the advantage of postprandial lipid profile measurement.

Special groups, such as children, older people, patients with diabetes or kidney and/or cardiovascular disease, and pregnant and lactating women tend to benefit from the possibility of postprandial lipid profile measurements and require greater attention to their lipid profile assessment. Prolonged fasting, in addition to not reflecting the normal metabolic state, is a risk due to the chances of developing hypoglycemia and important changes due to lipid metabolism activation for energy

Table 5
Characteristics of the selected studies, regarding the country, sample size, study design and general characteristics of the participants.

Author	Country	Sample size	Study design	Characteristics of the participants		
				Sex	Age (years)	Health
Phoon et al., 2021.[20]	Singapore	470	Prospective cohort	243 men / 227 women	62.5*	Participants with DM II and dyslipidemia, using statins
Kubo et al., 2016.[21]	Japan	33	Prospective cohort	13 boys / 20 girls	7.0*	Healthy participants, with short stature and GH hormone stimulation.
Hirayama et al., 2008.[34]	Japan	29	Clinical trial	Control: 3 men/6 women Case: 10 men/10 women	63.5*	Healthy participants and participants with DM
Langsted et al., 2008.[22]	Denmark	42.426 (groups CGPS 33.391 and CCHS 9.035)	Prospective cohort	Group CGPS: 53 % women / 47 % men; Group CCHS: 57 % women / 43 % men	Group CGPS: 60.0* Group CCHS: 57.0*	Initially healthy participants. Some developed CVD during follow-up.
Doran et al., 2014.[23]	USA	16.161 (10.023 in fasting and 6.138 nonfasting)	Retrospective cohort	In fasting: 51 % women / 49 % men; nonfasting: 54 % women / 46 % men	>18	Healthy participants.
Mora et al., 2019.[32]	USA	8.270	Randomized clinical trial	Men and women	40 a 79	Participants at high risk for atherosclerotic CVD.
Sidhu et al., 2012.[24]	Canada	209.180	Transversal	111.048 women / 98.132 men	52.8*	Healthy participants.
Steiner et al., 2011.[28]	USA	12.744	Transversal	48.3 % girls / 51.7 % boys	11.0*	Healthy participants.
Mora et al., 2008.[30]	USA	26.330	Prospective cohort	Women	>45	Healthy participants.
Mora et al., 2009.[29]	USA	27.331	Prospective cohort	Women	>45	Healthy participants.
Schaefer et al., 2001.[33]	USA	176 (group control: 88; case group: 88)	Randomized clinical trial	15 % women / 85 % men	62.0*	Participants with a history of CVD, free of clinical events 6 months before the study. No lipid-lowering agents 6 weeks before the study.
Nordestgaard et al., 2007.[31]	Denmark	13.981	Prospective cohort	7.587 women/ 6.394 men	20 a 93	Participants with a history of DM, SAH, CVD, smokers, alcoholics
Cartier et al., 2017.[27]	Canada	1.093	Prospective cohort	40.7 % women / 50.3 % men	64.0*	Participants with high TG
Bansal et al., 2007.[25]	USA	26.509 (in fasting 20.118 and nonfasting 6.391)	Prospective cohort	Women	54.5*	Healthy participants
Freiberg et al., 2008.[26]	Denmark	13.956	Prospective cohort	6.375 men/7.581 women	20 a 93	Initially healthy participants. Some developed ischemia or stroke.
Ginsberg et al., 1994.[35]	USA	20	Clinical trial	Men	22 a 31	Healthy participants

Note: CCHS = Copenhagen City Heart Study; CGPS = Copenhagen General Population Study; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DM II = type 2 diabetes mellitus; GH = growth hormone; SAH = systemic arterial hypertension; TG = triglycerides; USA = United States of America. *average

Table 6

Characteristics of the selected studies, in terms of objectives, characteristics of fasting and the main results obtained.

Author	Goals	Features of fasting	Main results
Phoon et al., 2021.[20]	To explore the applicability of the nonfasting lipid profile recommendation, and to determine the difference between results with and without fasting in patients with DM II and dyslipidemia.	Two blood collections were performed in the same group, one after overnight fasting (<8 h) and the other, 14 days later, without fasting. The mean PP time was 2.5 h.	A good CHF was observed between the lipid profile with and without fasting, except for the increase in TG (moderate CHF). It was found that the difference between lipids with and without fasting was: TC -0.2 mmol/L, HDL -0.1 mmol/L; TG + 0.3 mmol/L; LDL -0.2 mmol/L, considered clinically insignificant. The mean difference in TG and LDL, respectively, was + 0.48 mmol/L-0.15 mmol/L. It was concluded that the nonfasting lipid profile can be used in the management and monitoring of diabetic patients with dyslipidemia.
Kubo et al., 2016.[21]	To assess whether nonfasting lipid markers can replace those with fasting, whether direct measurement of nonfasting LDL (D) could replace calculating fasting LDL (F), and the usefulness of measuring non-HDL.	Two blood collections were performed in the same group, the first after an overnight fast (12 h) and the second, PP, after lunch.	It was observed that the values of TG, TC, HDL, measured LDL, and non-HDL without fasting were slightly higher than the values obtained in fasting. The LDL calculated by the Friedewald formula obtained without fasting showed a little significant difference when compared to that obtained with fasting. It was also found that the difference between the values obtained with and without fasting was less than 10 %. It was concluded that, except for TG, the other parameters can be measured in the PP period.
Hirayama et al., 2008. [34]	To examine whether pre β 1-HDL concentration changes PP in DM II patients and, if so, whether GS control can affect this type of PP change.	Seven blood collections were performed per day, always 30 min before and 2 h after meals, and at midnight.	The concentration of pre β 1-HDL did not change in the PP period of the control group. However, in patients with DMII and uncontrolled GS, fasting pre β 1-HDL was higher than in the control

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
Langsted et al., 2008.[22]	Test the hypothesis that lipid levels change only minimally in response to food intake.	Fasting time between 0–8 h. The time of blood collection was recorded, between 8 am and 7 pm.	group (25.4 $\pm$ 6.8 vs 19.8 $\pm$ 6.9 mg/L ApoAI, $p < 0.05$) and decreased after breakfast (20.9 $\pm$ 7.7 mg/L ApoAI, $p < 0.01$). In patients with DMII and controlled GS, the concentration of pre β 1-HDL did not show a morning peak. It was concluded that patients with DMII and uncontrolled GS have elevated levels of pre β 1-HDL in the morning, followed by a gradual decrease until midnight. CT levels, their fractions and albumin decreased from 3–5 h PP. On the other hand, TG increased after 6 h. Non-HDL, Apo AI, and ApoB cholesterol levels did not change in PP dosages. Maximum PP changes were 0.2 mmol/L for CT, 0.2 mmol/L for LDL, 0.1 mmol/L for HDL, and 0.3 mmol/L for TG. It was concluded that fasting detects minimal changes that are not clinically important.
Doran et al., 2014.[23]	Use the NHANES-III to assess the prognostic value of LDL with vs. without fasting for predicting all-cause and CVD mortality.	Blood collection at study admission, where 62.0 % of participants were fasting and 38.0 % were not.	There was no change in the prognosis obtained in LDL levels with or without fasting. CT and TG values were also measured and showed little significant changes when compared in the fasting and PP state. It was concluded that the suggestion of measuring the lipid profile in the PP state, for risk determination, can be considered without prejudice to the patient.
Mora et al., 2019.[32]	To compare the association of nonfasting and nonfasting lipid levels with CVD and	Two blood collections were performed, the first without fasting, and the	It was observed that the lipid profile measurements obtained with or

(continued on next page)

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
	to assess whether nonfasting lipid levels would result in incorrect risk classification in the assessment of statin therapy.	other 4 weeks after the first, with the use of fasting.	without fasting obtained similar results in all parameters, except for TG, which presented slightly higher results. The obtained values of CT and its fractions did not show significant differences in the different study groups. It was concluded that there was a high concordance between the values obtained with or without fasting.
Sidhu et al., 2012.[24]	To investigate the association between fasting times and lipid levels.	Data on fasting were obtained through the patient's report, being divided between 1–16 h.	Fasting time did not interfere with lipid profile results. Analyzes showed the following variations: < 2 % in CT and HDL results; < 10 % in calculated LDL, and < 20 % in TG values. It was found that the TG values obtained within 4 h PP offered more assertive results regarding the prognosis of CVD.
Steiner et al., 2011.[28]	Examine differences in lipid levels in a pediatric population, with values based on duration of fasting prior to testing.	Children < 12 years old, assessed in the morning, received instructions on fasting; those > 12 years old were instructed to fast. Those assessed in the afternoon were not instructed to fast.	It has been observed that TC, HDL, LDL, and non-HDL values increase over time in fasting, and TG declines. Fasting brought positive results, but not clinically important. The TC measured immediately PP would be up to 2 mg/dL lower than after a 12 h fast. The same applies to LDL values, which would be 5 mg/dL higher in the PP period. Regarding TG, 4 % of the children would be classified as normal values in the fasting dosage, while they would present truly increased values in a PP dosage. It was concluded that the differences obtained would not be clinically important, and

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
Mora et al., 2008.[30]	To assess changes in lipids and Apo as a function of time after a typical meal, and to determine whether fasting alters the association of these lipids and Apo with CVD incidence.	19,983 fasting (> 8 h) and 6347 without fasting.	that the optional use of fasting could facilitate the adherence of families and the care of children. The entire lipid profile, except for TG, did not present a significant change when comparing the states with and without fasting, for the prognosis of CVD in women. The highest levels of TG were obtained between 4 and 5 h in the PP period, while for TC, LDL, and non-HDL, in up to 10 h PP for association with CVD. It was concluded that HDL, TG, CT/HDL and Apo A1 predict CVD when measured without fasting. On the other hand, LDL, and non-HDL cholesterol, in addition to Apo B100 and the B100/A-1 ratio, provide information about CVD risk without fasting.
Mora et al., 2009.[29]	To evaluate the association of LDL determined by a direct assay compared with the Friedewald calculation to predict cardiovascular events. Test whether the direct assay is useful when performed without fasting.	19,777 fasting, 6165 not fasting, and another 1389 with unknown fasting status.	There were no advantages in direct measurement of LDL, compared to the value obtained via the Friedewald formula measured in fasting samples. The concentrations in the direct assay dosages varied < 5–10 mg/dL when compared to the formula. Despite being considered a small variation, it can impact the medication and prognosis of patients at risk. Also, tests for direct assay are more expensive. On the other hand, nonfasting Apo B100 levels and Apo B100/A-1 ratio were associated with CVD in this group of women, although the

(continued on next page)

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
Schaefer et al., 2001.[33]	Assess plasma lipoprotein levels (including RLP) in CHD cases and controls in the fasting and PP states.	Two blood samples were collected from the same group of patients, the first after an overnight fast of 12 h, and the other, PP (4 h after ingestion of a high-fat meal, provided by the study, obtained from McDonald's).	association with CVD was stronger in fasting samples. It was observed that, in the fasted state, TG, COL RLP, TG RLP, and LDL were significantly higher in the case group than in the control group by 51 %, 35 %, 39 %, and 40 %, respectively. These levels were 57 %, 37 %, 64 %, and 37 % higher in the PP state, respectively. HDL values were 27 % lower in fasting and PP cases. PP, TG, COL RLP, and TG RLP increased by 64 %, 71 %, and 290 % in controls, respectively, whereas in cases they increased by 71 %, 94 %, and 340 %, respectively (all $p < 0.0001$). There was no difference in cases versus controls. After the high-fat meal, LDL, and HDL decreased by 5 % and 4 % in controls, and by 7 % and 6 % in cases, with no significant difference. Fasting values correlated with PP values for all parameters (all $p < 0.0001$). Although CHD patients have higher fasting and PP levels of TG, COL RLP, and TG RLP than controls, the response to a high-fat meal is comparable. It is concluded that fasting is not essential for these assessments.
Nordestgaard et al., 2007. [31]	To test the hypothesis that very high nonfasting TG levels predict AMI, IHD and death.	Nonfasting blood collection was performed in all participants. There is no information about food consumed in the 8 h prior to the test.	An increase in TG without fasting was observed. Over 26 years, 1793 participants developed AMI, 3479 developed IHD, and 7818 died. According to the adjusted Cox models and their respective estimator (HR), high nonfasting TG levels were

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
Cartier et al., 2017.[27]	Compare fasting and nonfasting lipid profile including ApoB and verify the threshold at which the TG level is abnormal without fasting. Finally, to evaluate the effect of the results without fasting in relation to the fixed targets for LDL, in HDL and ApoB.	Two blood collections were performed on the patients, the first being fasting, and the second after breakfast, collected between 3 and 4 days after the first.	associated with an increased risk of AMI, IHD, and death in men and women. It was observed that 91.6 % of the patients had CT changes (expected biological variation). Similar results were observed for HDL (94.3 %), non-HDL (88.8 %), and ApoB (93.0 %). A smaller number of patients fell within the biological range of expected variation for TG (78.8 %) and LDL (74.6 %). A mean TG increase of 0.3 mmol/L was observed in PP. A gradual widening in the range of change in TG concentration was observed as fasting TGs increased. Excluding LDL and TG, small changes were observed in PP lipid parameters. We observed a gradual widening in the range of TG increase for patients with higher fasting TG. Non-HDL and ApoB should be the treatment target of choice for patients in the nonfasting state.
Bansal et al., 2007.[25]	Determine the association of TG levels (with vs. without fasting) and CVD risk.	20,118 fasting (≥ 8 h) and 6391 not fasting.	The TG levels obtained in the PP state represented a risk for CVD, while the levels obtained in the fasting state did not show significant results when evaluated independently. In those who already had risk factors for the development of CVD, the levels obtained with or without fasting offered similar results.
Freiberg et al., 2008.[26]	To test the hypothesis that increased nonfasting TG levels are associated with ischemic stroke.	Blood collections were performed between 8 am and 4 pm, with 82 % of the PP samples fed 3 h before collection, 18 %	Nonfasting TG levels are associated with increased stroke risk. Men with elevated nonfasting TG levels of

(continued on next page)

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
		fed more than 3 h before collection, and 3 % fasting (> 8 h).	89–176 mg/dL had adjusted stroke HRs of 1.3 (351 events); for 177–265 mg/dL, 1.6 (189 events); for 266–353 mg/dL, 1.5 (73 events); for 354–442 mg/dL, 2.2 (40 events); and for ≥ 443 mg/dL, 2.5 (41 events) vs men with nonfasting levels < 89 mg/dL (HR, 1.0; 85 events) (P < 0.001 for trend). Corresponding values for women were 1.3 (407 events), 2.0 (135 events), 1.4 (26 events), 2.5 (13 events), and 3.8 (10 events) vs women with nonfasting TG levels < 89 mg/dL (HR, 1.0; 159 events) (P < 0.001 for trend). The 10-year risk of stroke ranged from 2.6 % in men aged < 55 years with nonfasting TG < 89 mg/dL to 16.7 % in men aged ≥ 55 years with TG ≥ 443 mg/dL. Corresponding values in women were 1.9 % and 12.2 %.
Ginsberg et al., 1994.[35]	To study the effects of four levels of dietary COL intake on fasting lipid, lipoprotein, and Apo levels, as well as PP levels, in a young, healthy male on a low-fat diet, step 1 of the American Heart Association.	Two blood collections were performed in the same group, the first in capillary collection without fasting, for COL analysis via point-of-care, and the second in venous collection, after fasting for 12 h.	It was observed that, after the increase in cholesterol consumption, controlled by the study through a low-fat diet, it caused a significant increase in TC and LDL measured in healthy men. TC showed an increase of 1.47 mg/dL for each 100 mg added to the study subjects' diet. The increase in plasma TC is due to the considerable increase in the LDL fraction, which represents 1.36 mg/dL for every 100 mg ingested in the diet. The change in diet did not

Table 6 (continued)

Author	Goals	Features of fasting	Main results
			influence plasma levels of TG.

Note: aHR = adjusted Hazard ratios; apo = apolipoprotein; Apo A1 = apolipoprotein A1; ApoB = apolipoprotein B; CVA = cerebrovascular accident; TC = total cholesterol; COL = total cholesterol; CI = cumulative incidence; D = dosed; CHD = coronary heart disease; CVD = cardiovascular disease; IHD = ischemic heart disease (IHD); dL = deciliter; DM II = type 2 diabetes mellitus; F = Friedewald; GS = blood glucose; h = hours; SAH = systemic arterial hypertension; HDL = high-density lipoprotein; HR = Hazard ratios; AMI = acute myocardial infarction; ICC = interclass correlation; L = liter; LDL = low-density lipoprotein; mg = milligram; MI = myocardial infarction; mmol = millimolar; NHANES-III = Third National Health and Nutrition Examination Survey; PP = postprandial; RLP = cholesterol remnant particles (remnant-like particle); TG = triglycerides; vs = versus.

balance [3,8,23,28].

Data from the 2016 Brazilian Consensus[6] report that a study between regions showed 10–23.5 % of children and adolescents with dyslipidemia in the country. This number tends to increase due to eating habits rich in ultra-processed and industrialized food consumption by this population, as well as due to increased sedentary lifestyle. The 2016 guideline published by the American Association of Clinical Endocrinologists[8] highlights the importance of cardiovascular risk screening and their management, as well as health promotion, even in childhood, as a way to prevent the onset of cardiovascular diseases in the long term. At this stage, risk tends to be assessed through LDL-c value changes.

The study by Kubo et al.[21] with healthy children showed satisfactory results by comparing different methods for determining LDL-c, evidencing that the difference between the calculation technique performed by the Friedwald formula[37] and the technique performed through the direct dosage of the analyte was less than 10 %, when comparing the values obtained with and without fasting. The study by Steiner et al.[28], also with healthy children, showed that the values obtained in the postprandial state were clinically relevant, since 4 % of children with normal fasting triglyceride levels actually showed a true increase in the values of this analyte in the dosage performed without fasting. It also showed that fasting TC and LDL-c in these children were, respectively, 2 mg/dL and 5 mg/dL lower than those obtained in the postprandial state.

Patients with diabetes presented increased cardiovascular risk of non-lipid origin, since due to insulin resistance, triglyceride levels tend to increase and HDL levels tend to decrease. In addition, these patients are inconvenienced by a 12-hour fast for laboratory measurements as hypoglycemia while waiting for care is common [3,38].

Dyslipidemia is commonly found in older people, given that risk factors become more exacerbated over time, as they were acquired throughout life. Thus, older people tend to use medications continuously and in combination, with the most frequent pathologies being SAH, diabetes mellitus, renal failure, and thyroid disorders. There is also a high number of cases of subclinical atherosclerosis, with sudden and often fatal cardiovascular events [3,39].

The study by Phoon et al.[20], carried out with 470 participants with a mean age of 62.5 years diagnosed with diabetes mellitus and dyslipidemia showed a good relationship between the values obtained in the measurements performed with and without fasting in the same group of participants. The naturally high differences in postprandial values were considered to be clinically insignificant, and the results support the recommendations of the world's guidelines regarding postprandial determination of the lipid profile. Similar results were observed by Schaefer et al.[33] in 176 people with a mean age of 62 years, which determined that fasting is not essential for measuring the lipid profile of this population and postprandial tests can be safely used to monitor patients with dyslipidemia.

Chronic kidney disease is an important risk factor for the onset of dyslipidemia, with cardiovascular disease being one of the main causes of death in this population. In renal patients, lipid profile changes are related to decreased renal function, which changes lipoprotein reducing mechanisms, leading to increased triglycerides and TC levels and decreased HDL-c [3,39].

The study by Desmeules et al. [40], carried out with 48 patients undergoing hemodialysis, diagnosed with diabetes mellitus and dyslipidemia, and using statins corroborates the recommendation of postprandial dosage for determining the lipid profile, since the results obtained showed strictly similar non-HDL-c values, regardless of the fasting state.

In patients with a history or already confirmed cardiovascular disease, among other risk factors, such as older age, diagnosis of diabetes mellitus and/or SAH, use of alcohol and tobacco, dyslipidemia is common and often neglected [3,8,39].

The study by Nordestgaard et al. [31] developed through the Copenhagen City Heart Study with 13,981 subjects over 26 years of follow-up presented satisfactory results regarding postprandial dosages of the lipid profile in this population, being a milestone in the scientific community on the subject. The results obtained demonstrated that the commonly increased triglyceride levels after a meal would be related to a high rate of atherogenic particles, which are remnants of lipoproteins rich in chylomicrons. Similar results were found by Mora et al. [30] in the Woman's Health Study, with 26,509 healthy participants, after an eleven-year follow-up.

The lipid profile should be cautiously assessed in pregnant and lactating women due to common physiological changes, especially in the third trimester, when triglyceride and VLDL-c levels increase to compensate for the high energy expenditure, causing dyslipidemia secondary to the gestational period. TC value increases should also be considered due to high hormone demand. Lipid profile assessment is extremely important in pregnant women for the administration of medications, since statins are potentially teratogenic [3,8,39].

As strengths of this SLR, we highlight the registration of the study in PROSPERO and the development based on the PRISMA statement [14, 15], which indicate a set of items based on evidence needed to compose a systematization of studies. Another important point to highlight was the evaluation of the methodological quality, carried out in double-check by two different authors, with the final evaluation by a third reviewer, thus expanding study acquisition. We were also aware of the possibility of the optional use of fasting for measuring the lipid profile, based on evidence, which, in addition to offering better results for tracking and monitoring patients, also optimizes their adherence to laboratory tests, thus avoiding discomforts related to fasting, the lack of flexible schedules for collection, and the high demand in clinical laboratories in the morning [2,3,36].

Some of the limitations for the development of this SLR include the article selection process, which excluded many studies, despite the bibliographic search obtaining a wide result, due to incompatibilities with the inclusion criteria. For this reason, many studies of interest on the subject may not have been cited. About the selected studies, many obtained data regarding the fasting condition, as well as the dietary routine performed before collection based on patients' reports (62.5 % of the selected articles), which can generate uncertainties. Thus, the groups analyzed were not homogeneous regarding fasting time and quality.

There are also important limitations regarding the applicability of the optional use of fasting in lipid profile measurements, since in Brazil patients commonly undergo a series of laboratory tests together, including glycemic control, which requires fasting. In addition, hypertriglyceridemia represents the greatest interference in the applicability of the optional use of fasting, since in the fed state, there is an increase in triglycerides, which in a hypertriglyceridemia condition, can represent sample turbidity and interference in laboratory methods commonly used for the test.

In cases where the postprandial triglyceride result is above 440 mg/dL, the test must be repeated after fasting for 12 h to reassess the case and subsequent risk stratification. It is worth noting that a triglyceride value above 400 mg/dL also alters the determination of other analytes using the Friedwald formula [37], which must be adapted and, when necessary, corrected, using the parameters determined by the Sampson and Martin equations. Hopkins, which prove to be more effective for these cases [2,3,41].

The post-food ingestion period, notably, results in the presence of circulating chylomicrons, with the plasma concentration of triglycerides subject to considerable increases depending on the nature and quantity of the food ingested. LDL-c and HDL-c concentrations also experience a temporary decrease after meals. It should be noted that chylomicrons are almost completely metabolized within 6 to 9 h, making their detection amenable to attention after a period of 12 h [1,3].

We emphasize the importance of encouraging laboratories and all health professionals involved in determining the lipid profile, to guarantee accuracy in obtaining these values, since the test is carried out daily in the laboratory routine, and is widely used for risk monitoring, cardiovascular and medication dosage when necessary. The clinical laboratory must encourage training and retraining for its employees, in addition to investing in quality control, equipment and supplies to guarantee the obtaining of lipid profile results with the highest possible level of precision and accuracy, with or without the use of fasting.

Guidance on the use of fasting, as well as other pre-analytical recommendations, such as those related to nutrition, medication use and exercise, is the responsibility of prescribers and the clinical laboratory.

5. Conclusion

The dosages carried out with the flexibility of fasting, to determine the lipid profile, in addition to bringing benefits to patients and the pre-analytical system of the clinical laboratory, present greater compliance for the determination of cardiovascular risk, mainly through the evaluation of the values obtained in the determination of triglycerides.

The optional use of fasting must be established through medical guidance, and the methods and laboratory readings must be readjusted to this reality, informing through the report the parameters relating to the lipid profile with and without the use of 12-hour fasting.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data Availability

No data was used for the research described in the article.

References

- [1] McPherson R.A., Pincus M.R., John Bernard Henry Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais de Henry. 2012.
- [2] M. Scartezini, C.E. dos S. Ferreira, M.C.O. Izar, M. Bertoluci, S. Vencio, G. A. Campana, et al., Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling, *Arq. Bras. De. Cardiol.* (2017).
- [3] A. Faludi, M. Izar, J. Saraiva, A. Chacra, H. Bianco, A. Afune Neto, et al., Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017, *Arq. Bras. De. Cardiol.* 109 (1) (2017).
- [4] G.F. Lewis, D.J. Rader, New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport, *Circ. Res.* [Internet] 96 (12) (2005) 1221–1232. Available from: (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976321/>).
- [5] Schiavo M., Lunardelli A., Oliveira J.R. de. Influência da dieta na concentração sérica de triglicérides. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2003;39:283–288. Available from: (<https://www.scielo.br/j/bpml/a/HwwNg6SqV3pTdvDGdSNTspR/7lang-pt>).
- [6] Consenso Brasileiro para a Norma zação da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico versão 1.13 Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação

- Laboratório do Perfil Lipídico [Internet]. Available from: https://www.sbac.org.br/wp-content/uploads/2017/09/ConsensoOficial_PerfilLipidico_2016_v13.pdf.
- [7] B.G. Nordestgaard, A. Langsted, S. Mora, G. Kolovou, H. Baum, E. Bruckert, et al., Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, *Eur. Heart J.* [Internet] 37 (25) (2016) 1944–1958 (Available from), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929379/>.
 - [8] P.S. Jellinger, Y. Handelsman, P.D. Rosenblit, Z.T. Bloomgarden, V.A. Fonseca, A. J. Garber, et al., American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, *Endocr. Pract.* 23 (Suppl. 2) (2017) 1–87.
 - [9] J.F. Trepanowski, R.J. Bloomer, The impact of religious fasting on human health, *Nutr. J.* 9 (1) (2010).
 - [10] P.R. Kerndt, J.L. Naughton, C.E. Driscoll, D.A. Loxterkamp, Fasting: the history, pathophysiology and complications, *West. J. Med.* [Internet] 137 (5) (1982) 379–399 (Available from), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1274154/>.
 - [11] J.P. Caron, M.A. Kreher, A.M. Mickle, S. Wu, R. Przkora, I.M. Estores, et al., Intermittent fasting: potential utility in the treatment of chronic pain across the clinical spectrum, *Nutr.* [Internet] 14 (12) (2022) 2536 (Available from), <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/12/2536/html>.
 - [12] B.V. Hong, C. Rhodes, J. Agus, X. Tang, C. Zhu, Jack Jingyuan Zheng, et al., A single 36-h water-only fast vastly remodels the plasma lipidome, *Front. Cardiovasc. Med.* 10 (2023) 7.
 - [13] C.M.M. de Cordova, C. Galgowski, Flexibilization of fasting for laboratory determination of the lipid profile in Brazil: science or convenience? *Arq. Bras. De Cardiol.* (2018).
 - [14] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, *J. Clin. Epidemiol.* [Internet] 62 (10) (2009) 1006–1012 (Available from), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19631508/>.
 - [15] M.J. Page, D. Moher, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, et al., PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews, *BMJ* 372 (160) (2021).
 - [16] Brazil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, Df: Ministério Da Saúde, Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos, Departamento De Ciência E Tecnologia; 2012.
 - [17] G. Wells, B. Shea, D. O'Connell, J. Peterson, V. Welch, M. Losos, et al., Ottawa Hospital Research Institute [Internet], Ohri. ca. (2019) (Available from), http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 - [18] J.A. Sterne, M.A. Hernán, B.C. Reeves, J. Savović, N.D. Berkman, M. Viswanathan, et al., ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions, *BMJ* [Internet] 355 (355) (2016) i4919 (Available from), <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>.
 - [19] J.A.C. Sterne, J. Savović, M.J. Page, R.G. Elbers, N.S. Blencowe, I. Boutron, et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials, *BMJ* [Internet] 366 (1) (2019) i4898 (Available from), <https://www.bmj.com/content/366/bmj.i4898>.
 - [20] I.K.Y. Phoon, Y.L.E. Koh, X. Guo, S. Usha, N.C. Tan, Compatibility between an overnight fasting and random cholesterol tests in Asians, *Sci. Rep.* 11 (1) (2021).
 - [21] Kubo T., Takahashi K., Furuojo M., Hyodo Y., Tsuchiya H., Hattori M., et al. Usefulness of non-fasting lipid parameters in children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Oct 27];30 (1):77–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977407/>.
 - [22] A. Langsted, J.J. Freiberg, B.G. Nordestgaard, Fasting and nonfasting lipid levels, *Circulation* 118 (20) (2008) 2047–2056.
 - [23] B. Doran, Y. Guo, J. Xu, H. Weintraub, S. Mora, D.J. Maron, et al., Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III), *Circ.* [Internet] 130 (7) (2014) 546–553. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25015340/>.
 - [24] D. Sidhu, C. Naugler, Fasting time and lipid levels in a community-based population, *Arch. Intern. Med.* 172 (22) (2012) 1707.
 - [25] S. Bansal, J.E. Buring, N. Rifai, S. Mora, F.M. Sacks, P.M. Ridker, Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women, *JAMA* 298 (3) (2007) 309.
 - [26] J.J. Freiberg, Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population, *JAMA* 300 (18) (2008) 2142.
 - [27] L.J. Cartier, C. Collins, M. Lagacé, P. Douville, Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital, *Clin. Biochem.* 52 (2018) 61–66.
 - [28] M.J. Steiner, A.C. Skinner, E.M. Perrin, Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study, *Pediatr.* [Internet] 128 (3) (2011) 463–470. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164087/>.
 - [29] Mora S., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Comparison of LDL Cholesterol Concentrations by Friedewald Calculation and Direct Measurement in Relation to Cardiovascular Events in 27 331 Women. 2009 May 1;55(5):888–894.
 - [30] S. Mora, N. Rifai, J.E. Buring, P.M. Ridker, Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events, *Circulation* 118 (10) (2008) 993–1001.
 - [31] B.G. Nordestgaard, M. Benn, P. Schnohr, A. Tybjaerg-Hansen, Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women, *JAMA* 298 (3) (2007) 299.
 - [32] Mora S., Chang C.L., Moorthy M.V., Sever P.S. Association of Nonfasting vs Fasting Lipid Levels With Risk of Major Coronary Events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Mar 3];179(7):898. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2733560>.
 - [33] Schaefer E.J., Audelin M.C., McNamara J.R., Shah P.K., Taylor T., Daly J.A., et al. Comparison of fasting and postprandial plasma lipoproteins in subjects with and without coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2023 Oct 27];88(10):1129–1133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703957/>.
 - [34] S. Hirayama, T. Ito, O. Miyazaki, T. Kamimura, O. Hanyu, U. Seino, et al., Preβ1-HDL is elevated in the fasting state, but markedly reduced postprandially in poorly controlled type 2 diabetic patients, *Clin. Chim. Acta* 401 (1–2) (2009) 57–62.
 - [35] H.N. Ginsberg, Wahida Karmally, M. Siddiqui, S. Holleran, A.R. Tall, S.C. Rumsey, et al., A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men, *Arterioscler. Thromb.* 14 (4) (1994) 576–586.
 - [36] B.G. Nordestgaard, A. Langsted, S. Mora, G. Kolovou, H. Baum, E. Bruckert, et al., Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, *Eur. Heart J.* [Internet] 37 (25) (2016) 1944–1958 (Available from), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929379/>.
 - [37] W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin. Chem.* [Internet] 18 (6) (1972) 499–502 (Available from), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4337382/>.
 - [38] T.A. Jacobson, K.C. Maki, C.E. Orringer, P.H. Jones, P. Kris-Etherton, G. Sikand, et al., National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2, *J. Clin. Lipidol.* [Internet] 9 (6 Suppl) (2015) S1–122. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699442>.
 - [39] M. Kinoshita, K. Yokote, H. Arai, M. Iida, Y. Ishigaki, S. Ishibashi, et al., Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017, *J. Atheroscler. Thromb.* [Internet] 25 (9) (2018) 846–984. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143773/>.
 - [40] S. Desmeules, J.F. Arcand-Bossé, J. Bergeron, P. Douville, M. Agharazii, Nonfasting non-high-density lipoprotein cholesterol is adequate for lipid management in hemodialysis patients, *Am. J. Kidney Dis.: Off. J. Natl. Kidney Found.* [Internet] 45 (6) (2005) 1067–1072. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15957136/>.
 - [41] J. Vasse, A. Lassartesse, O. Marmontel, S. Charrière, C. Bouveyron, N. Marrié, et al., Assessment of three equations to calculate plasma LDL cholesterol concentration in fasting and non-fasting hypertriglyceridemic patients, *Clin. Chem. Lab. Med.* [Internet] (2023) cited 2023 Oct 27; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678263/>.

ANEXO A – Newcastle-Ottawa: Escala de Acesso de Qualidade

NEWCASTLE – OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade

Artigo 1: _____

Avaliador: _____

NEWCASTLE – OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade

1. Para estudos de Coortes

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (*) para cada item numerado dentro das categorias **Seleção e Desfecho**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria **Comparabilidade**.

Seleção

1) Representatividade da Coorte exposta.

- a) verdadeiramente representativa da média _____ (descrever) na comunidade *
- b) um pouco representativa da média _____ na comunidade *
- c) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários
- d) não há descrição de derivação da coorte

2) Seleção da Coorte não exposta.

- a) selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta *
- b) selecionada a partir de uma fonte diferente
- c) não há descrição de derivação da coorte não exposta

3) Determinação da Exposição.

- a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) *
- b) entrevistas estruturadas *
- c) auto-relato escrito
- d) sem descrição

4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.

- a) sim *
- b) não

Comparabilidade

1) Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise.

- a) controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante) *
- b) controle do estudo para qualquer fator adicional * (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

Desfecho

1) Determinação do desfecho.

- a) avaliação cega independente *
- b) registro acoplado *
- c) auto-relato
- d) sem descrição

2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?

- a) sim (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse) *
- b) não

3) Adequação de acompanhamento da coortes.

- a) seguimento completo – todos os indivíduos *
- b) perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > ____ % (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos)*
- c) taxa de seguimento < ____ % (selecione um adequado %) e sem descrição das perdas
- d) nenhuma declaração

2. Para estudos de Caso-Controle

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (*) para cada item numerado dentro das categorias **Seleção e Exposição**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria **Comparabilidade**.

Seleção

1) A definição de caso é adequada?

- a) sim, com validação independente *
- b) sim, por exemplo, registro de pareamento ou baseado em auto-relato
- c) sem descrição

2) Representatividade dos casos.

- a) consecutivos ou obviamente representativo de série de casos *
- b) potencial para viés de seleção ou não indicado

3) Seleção dos Controles.

- a) controles provenientes da comunidade *
- b) controles provenientes do hospital
- c) sem descrição

4) Definição dos Controles.

- a) sem história de doenças (desfecho) *
- b) sem descrição da fonte

Comparabilidade

- 1) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise.
- a) controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante) *
 - b) controles do estudo para qualquer fator adicional * (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

Exposição

- 1) Determinação da exposição.
- a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) *
 - b) entrevista estruturada onde o *status* caso/controle é “cego/mascarado” *
 - c) entrevista aberta para o *status* caso/controle
 - d) auto relatório escrito ou registro médico apenas
 - e) sem descrição
- 2) Mesmo método de determinação para casos e controles.
- a) sim *
 - b) não
- 3) Taxa de não-resposta.
- a) mesma taxa para ambos os grupos *
 - b) não-respondedores descritos
 - c) taxa diferente e sem designação

ANEXO B – PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organizations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarize the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

ANEXO C – Comprovante de submissão do manuscrito.

“The Relevance Of The Optional Use Of Fasting In Laboratory Measurements That Make Up The Lipid Profile: A Systematic Literature Review”.

em

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

Home

Main Menu

Submit a Manuscript

About

Help

← Submissions with an Editorial Office Decision for Author

Page: 1 of 1 (1 total completed submissions)

Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status	Date Final Disposition Set	Final Disposition
Action Links	JPBA-D-23-00828	THE RELEVANCE OF THE OPTIONAL USE OF FASTING IN LABORATORY MEASUREMENTS THAT MAKE UP THE LIPID PROFILE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW.	May 08, 2023	Dec 13, 2023	Completed - Accept	Dec 13, 2023	Accept

Page: 1 of 1 (1 total completed submissions)

Results per page 10

