

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CRISTIANE BUZANELLO DONIN

TRANSTORNOS ALIMENTARES E DESFECHOS CARDIOVASCULARES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

CURITIBA

2024

CRISTIANE BUZANELLO DONIN

TRANSTORNOS ALIMENTARES E DESFECHOS CARDIOVASCULARES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva

CURITIBA

2024

D683t

Donin, Cristine Buzanello

Transtornos alimentares e desfechos cardiovasculares: uma revisão sistemática com metanálise / Cristine Buzanello Donin. – Curitiba, 2024. 124 f. : il. color. ; 30 cm.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2024.

Orientador: Miguel Morita Fernandes da Silva .

Bibliografia: p. 104-110.

1. Anorexia Nervosa. 2. Bulimia Nervosa. 3. Fatores de Risco de Doenças Cardíacas. 4. Morte.. I. Universidade Federal do Paraná. II. Silva, Miguel Morita Fernandes da. III. Título.

NLMC: WM 175

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de CRISTIANE BUZANELLO DONIN intitulada: "TRANSTORNOS ALIMENTARES E DESFECHOS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE", sob orientação do Prof. Dr. MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 25 de Janeiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

29/01/2024 08:28:57.0

MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/01/2024 06:09:46.0

GUILHERME WELTER WENDT

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

30/01/2024 09:39:13.0

EMILTON LIMA JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que desempenharam papéis fundamentais em minha jornada acadêmica e profissional. Cada um de vocês foi uma fonte inestimável de apoio e inspiração, contribuindo significativamente para o meu crescimento e sucesso.

Gostaria de começar expressando minha profunda gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva. Sua orientação perspicaz, dedicação incansável e sabedoria compartilhada foram cruciais para o desenvolvimento da minha pesquisa e para o meu amadurecimento como acadêmica. Agradeço por sua paciência e por sempre acreditar no meu potencial.

Aos pesquisadores envolvidos na revisão sistemática, Prof. Dra. Márcia Rosangela Buzanello Azevedo, Prof. Dra. Monica Augusta Mombeli, Prof. Dra. Clénisse Capelani dos Santos, Prof. Mestre Cassia Paes, Prof. Mestre Rogerio da Luz meu reconhecimento especial. Suas contribuições críticas e análises meticulosas foram fundamentais para o sucesso do projeto. Trabalhar ao lado de profissionais tão dedicados e competentes foi uma experiência enriquecedora, que moldou positivamente meu percurso acadêmico.

Às minhas irmãs pesquisadoras, Cleide e Márcia, agradeço por compartilharem não apenas o título de irmãs, mas também o amor pela pesquisa. Suas perspectivas únicas e apoio constante foram um suporte inestimável ao longo dessa jornada.

Aos meus irmãos, Rogério e Evandro, como aos demais familiares e amigos, agradeço por compreenderem minha ausência nesse período.

Aos meus pais, Rosalina Diomira e Heitor, minha gratidão eterna. Seu amor incondicional, apoio financeiro e encorajamento constante foram os pilares que sustentaram meu caminho acadêmico. Sem a base sólida que vocês proporcionaram, nada disso seria possível. Sou grata por fazer parte da família que vocês dois formaram.

Ao meu marido, Juliano, expresso meu profundo agradecimento por ser meu parceiro constante nesta jornada. Sua compreensão, paciência e apoio emocional foram a âncora que me manteve firme nos momentos desafiadores. Que assim seja para sempre.

À minha filha, Julia, por trazer alegria e inspiração constante à minha vida. Seu amor e entusiasmo foram uma luz que iluminou os dias mais difíceis. Eu amo você.

Quero estender meus agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro por intermédio da bolsa de estudos.

Por fim, estendo meus agradecimentos ao Programa de Pós-graduação de Medicina Interna e Ciências da Saúde. Agradeço a oportunidade de crescimento acadêmico, e pelos recursos que tornaram esta conquista possível.

Meu mais sincero agradecimento a todos por fazerem parte desta jornada. Estou verdadeiramente grata pela colaboração, apoio e atenção que recebi ao longo do caminho.

RESUMO

Os transtornos alimentares (TA) são doenças psiquiátricas e caracterizam-se por condutas alimentares desordenadas na qual atitude do ser humano em relação ao peso e a percepção da forma corporal são perturbadas. O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre transtornos alimentares (TAs), desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Desta forma foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise, de estudos observacionais, seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane com protocolo do estudo registrado no PROSPERO(CRD4 2022358832). Deste estudo originou a publicação de um artigo de protocolo de revisão sistemática e ainda a metanálise com 50,263 pacientes com TA, que mostrou em o risco associado de morte por todas as causas foi maior com anorexia nervosa (AN) em comparação com outros TAs (AN: HR 5,38; IC95% 4,42 a 6,56; transtorno de compulsão alimentar: HR 2,48; IC95% 1,13 a 5,46; bulimia nervosa: HR 2,21; IC95% 1,70 a 2,87; interação $p < 0,001$). Além disso, um estudo demonstrou uma associação entre bulimia nervosa e um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares (HR 4,25; IC95% 2,98 a 6,07) e outro estudo mostrou um risco maior de eventos cardiovasculares em pessoas com bulimia nervosa do que em controles saudáveis (HR 1,4; IC95% 0,7 a 2,8). Finalmente, um maior risco de eventos cardiovasculares em pessoas com AN (HR 10,4; IC95% 2,6 a 41,6) foi demonstrado em um estudo, quando comparado com controles saudáveis. Evidências robustas da associação entre TAs e mortalidade por todas as causas são confirmadas e embora a literatura, elegível utilizada neste estudo, apresente uma lacuna para desfechos cardiovasculares, ela aponta para o risco de doenças cardiovasculares. Existe uma associação entre TA e mortalidade por todas as causas, sendo a AN associada ao maior risco, seguida por Transtorno de compulsão alimentar e bulimia nervosa.

Palavras-chave: Anorexia Nervosa; Bulimia Nervosa; Transtorno de Compulsão Alimentar; Risco Cardíaco; Morte.

ABSTRACT

Eating disorders (EDs) are psychiatric illnesses characterized by disordered eating behaviors in which an individual's attitude toward weight and body shape perception is disturbed. The present study aims to evaluate the association between eating disorders (EDs), cardiovascular outcomes, and all-cause mortality. A systematic review with meta-analysis of observational studies was conducted, following Cochrane Collaboration recommendations, with a study protocol registered in PROSPERO (CRD42022358832). This study resulted in the publication of a systematic review protocol article and a meta-analysis involving 50,263 patients with EDs. The meta-analysis showed that the risk of all-cause mortality was higher with anorexia nervosa (AN) compared to other EDs (AN: HR 5.38; 95% CI 4.42 to 6.56; binge eating disorder: HR 2.48; 95% CI 1.13 to 5.46; bulimia nervosa: HR 2.21; 95% CI 1.70 to 2.87; interaction $p < 0.001$). Additionally, one study demonstrated an association between bulimia nervosa and an increased risk of developing cardiovascular diseases (HR 4.25; 95% CI 2.98 to 6.07), and another study showed a higher risk of cardiovascular events in individuals with bulimia nervosa compared to healthy controls (HR 1.4; 95% CI 0.7 to 2.8). Finally, a greater risk of cardiovascular events in individuals with AN (HR 10.4; 95% CI 2.6 to 41.6) was demonstrated in a study when compared to healthy controls. Robust evidence of the association between EDs and all-cause mortality is confirmed, and although the eligible literature used in this study has a gap regarding cardiovascular outcomes, it points to the risk of cardiovascular diseases. There is an association between EDs and all-cause mortality, with AN being associated with the highest risk, followed by binge eating disorder and bulimia nervosa.

Keywords: Anorexia Nervosa; Bulimia Nervosa; Binge Eating Disorder; Cardiovascular Risk; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	45
--	-----------

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS DE ACORDO COM A BASE DE DADOS	
.....	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AN – Anorexia Nervosa
APA – Associação de Psiquiatria Americana
AVCs – Acidentes Vasculares Cerebrais
BN – Bulimia Nervosa
BPM – Batimentos por Minuto
CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBD – Cristiane Buzanello Donin
CC – Clenise Capelani
CP – Cassia Paes
DCVs – Doenças Cardiovasculares
DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECA – Episódios de Compulsão Alimentar
HR – *hazard ratio*
IMC – Índice de Massa Corporal
MM – Monica Mombelli
MRB – Márcia Rosangela Buzanello
OMS – Organização Mundial da Saúde
RL – Rogério da Luz
SMR – *standardized mortality ratio*
SR – Síndrome de Realimentação
TAs – Transtornos Alimentares
TCA – Transtorno da Compulsão Alimentar

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1. REVISÃO DE LITERATURA	16
1.1 TRANSTORNOS ALIMENTARES	16
1.1.1 ETIOLOGIA DOS TRANSTORNOS ALIMENTARES	16
1.1.2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA AN, BN E TCA	18
1.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES	19
1.2.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	19
1.2.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES	19
1.2.3 FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES	20
1.3 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NOS TRANSTORNOS ALIMENTARES	20
1.3.1 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA ANOREXIA NERVOSA	20
1.3.2 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA BULIMIA NERVOSA	22
1.3.3 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR	23
1.2 JUSTIFICATIVA	24
2 OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVO GERAL	25
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3 METODOLOGIA	26
3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	26
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	27
3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
3.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS	28
3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA (RISCO DE VIÉS)	28
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	28
4 RESULTADOS	30
4.1 MANUSTRITO 1	30
4.2 MANUSTRITO 2	41
REFERÊNCIAS	104
APÊNDICE 1 – REGISTRO PROSPERO	112
APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS USADAS NAS BASES DE DADOS	116

APÊNDICE 3 – ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA E SEUS RESPECTIVOS MOTIVOS PARA EXCLUSÃO	119
ANEXO 1 – CHECKLIST PRISMA	120
ANEXO 2 – FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS METODOLÓGICO	122

INTRODUÇÃO

Os transtornos alimentares (TAs) são condições psiquiátricas e apresentam como característica um comportamento alimentar desordenado, no qual a atitude dos indivíduos em relação ao peso, bem como sua percepção da forma corporal, é perturbada (ERZEGOVESI; BELLODI, 2016; TREASURE, 2020).. Em 2023, com a atualização do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V TR), os tipos de TAs foram definidos como: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), transtorno da compulsão alimentar (TCA), pica, transtorno da ruminação, transtorno de consumo de alimentos evitativos/restritivos (ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA, 2023).

A AN, a BN e o TCA são os TA mais frequentes (APA, 2023; BORGES *et al.*, 2006; BARBOSA *et al.*, 2023). Na AN ocorre a restrição alimentar de forma voluntária, com objetivo de perder peso, podendo haver o uso de medidas compensatórias ou não. No caso da BN os episódios de compulsão alimentar (ECA) são a base desse transtorno. Esses episódios são seguidos por atitudes compensatórias (vômitos autoinduzidos, uso de laxativos, jejum ou atividade física excessiva) com objetivo de evitar o ganho de peso (GIBSON *et al.*, 2019; MOORE, BOKOR, 2022). No TCA, os episódios de ECA não são seguidos dos comportamentos compensatórios para o controle de peso presentes na BN, o que pode levar a obesidade (AGUERA *et al.*, 2021).

De etiologia multifatorial, com fontes que interagem entre si, os TAs envolvem questões desde o convívio do sujeito com a sociedade, relações familiares e mídias sociais, até pré-disposição genética (MORGAN *et al.*, 2002; YU, MUEHLEMAN, 2023).

No curso dessas doenças ocorre alteração disfuncional da saúde física e da mobilidade psicossocial, estando relacionadas a maior risco de morte (FAYSSOIL *et al.*, 2021; GIBSON *et al.*, 2019) a AN e a BN estão associadas a uma maior taxa de mortalidade quando comparadas a outros transtornos psiquiátricos (CASIERO; FRISHMAN, 2006), sendo as complicações cardiovasculares e o suicídio as principais causas de morte nestes TAs (FRIARS *et al.*, 2023) (CASIERO; FRISHMAN, 2006). Pacientes com TCA com obesidade associada, têm elevado risco cardiovascular, com alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, circunferência de cintura alterada, sedentarismo e síndrome metabólica (SILVA *et al.*,

2015). Além da obesidade, as alterações metabólicas e condições clínicas também predis põem o aparecimento de outras doenças cardiovasculares, como as dislipidemias e diabetes. As evidências apontam que esse transtorno compromete o controle metabólico e eleva o risco de complicações vasculares, assim, indivíduos com compulsão alimentar apresentaram maior risco, estimado em dez anos, de apresentar doenças cardiovasculares (ABRAHAN *et al.*, 2014).

Apesar da complexidade de interação de todos os dados de prevalência de TAs, os estudos mais recentes confirma que os TAs são altamente prevalentes em todo mundo (GALMICHE *et al.*, 2019) Aproximadamente 70 milhões de indivíduos em todo o mundo sofrem de TAs (SARDAR *et al.*, 2015), sendo principalmente mulheres entre 12 e 35 anos (APA, 2014). Estima-se que 13% das mulheres desenvolvam algum tipo de TA (STICE *et al.*, 2019). Os TAs são a terceira doença crônica mais comum entre mulheres e adolescentes, sendo que praticantes de certos esportes ou profissões que enfatizam o corpo magro, apresentam uma prevalência ainda mais alta (BRATLAND-SANDAR; SUNDOT-BORGEN, 2013; CASIERO; FRISHMAN, 2006; NEGLIA, 2021).

Desta forma, a TAs podem causar alterações estruturais cardíacas, como a atrofia do músculo cardíaco, que pode estar relacionado à hipovolemia de longa data. Como apontado anteriormente, no caso da AN, grande parte da mortalidade resulta de complicações cardiovasculares, como arritmia relacionada a um intervalo QTc prolongado e/ou distúrbios eletrolíticos, hipotensão e bradicardia. Esses pacientes apresentam baixo débito cardíaco e apresentam aumento da resistência vascular periférica, apesar da presença de hipotensão (CASIERO; FRISCHAN, 2006; FAYSSOIL *et al.*, 2021).

Na AN, o tratamento inclui o aumento da oferta calórica, que pode conduzir ao seu próprio risco cardiovascular intrínseco (síndrome de realimentação) manifestado por arritmia, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva e morte cardíaca súbita. Os pacientes exigirão monitoramento rigoroso e realimentação mais lenta para minimizar o risco dessas complicações (CASIERO; FRISCHAN, 2006; ZIPTTEL *et al.*, 2015).

Os TAs AN, BN e TCA, têm sido associados a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas (HUDSON *et al.*, 2007). Essa associação é resultado de várias razões, incluindo graves consequências físicas e psicológicas desses distúrbios. Alguns fatores que podem levar a uma série de complicações graves, como

desequilíbrios eletrolíticos, desnutrição, problemas cardíacos, comprometimento do sistema imunológico (HUDSON *et al.*, 2007).

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 TRANSTORNOS ALIMENTARES

1.1.1 ETIOLOGIA DOS TRANSTORNOS ALIMENTARES

Os transtornos alimentares possuem etiologia composta por vários fatores, conhecidos como fatores predisponentes, precipitantes e mantenedores. Classicamente os fatores predisponentes são elencados como questões individuais que podem estar associados a outros transtornos psiquiátricos, fatores familiares e hereditários (MORGAN *et al.*, 2002) e a questões socioculturais ligadas principalmente ao ideal cultural de magreza (MADANAT *et al.*, 2011).

No âmbito do contexto cultural da magreza, a percepção das características corporais sofreu, ao longo do tempo, mudanças significativas. A ascensão para alcançar um corpo magro, esculpido e vigoroso começou na década de 60 e tem crescido significativamente até hoje. Anos atrás, o excesso de peso era visto como padrão de beleza, apreciado e retratado nas artes (COSTA; VASCONCELOS, 2010).

Atualmente sugere-se a ideia de que bonito e saudável são sinônimos de magreza, tornando esse estereótipo supervalorizado e desejado pela sociedade; o contrário a isso, ou seja, o excesso de peso, é vigorosamente repugnado (COSTA; VASCONCELOS, 2010; MADANAT *et al.*, 2011). Acresce que, comportamentos disfuncionais são apresentados por parte do indivíduo, levando à obsessão. Dieta, exercício físico e imagem corporal são conceitos fielmente relacionados à promoção da saúde, mas que podem atingir um nível patológico. Como resultado disso, pode-se observar um aumento significativo da insatisfação com o peso e com a imagem corporal (COSTA; VASCONCELOS, 2010).

Já os fatores precipitantes estão relacionados a práticas de dieta e eventos estressores. A dieta para emagrecer é o fator precipitante mais recorrente nos TAs, sendo usual nas sociedades ocidentais ou ocidentalizadas, onde predomina o ideal da magreza, já é conhecido que indivíduos que fazem dieta elevam em 18 vezes o risco para o desenvolvimento de TAs (PATTON *et al.*, 1990).

Os fatores mantenedores estão relacionados a questões fisiológicas e psicológicas decorrentes do próprio TA. A privação alimentar que desencadeia

episódios de compulsão alimentar e os fatores psicológicos gerados pela privação alimentar desencadeiam pensamentos constantes sobre a comida. O desejo de controle sobre o consumo alimentar e o desejo de um corpo magro podem manter o paciente dentro da TA (MORGAN *et al.*, 2002).

A respiração, ingestão de água e alimentação são necessidades básicas dos seres humanos, porém a alimentação é mais do que necessidade biológica, é um complexo sistema simbólico de significados sociais, sexuais, políticos, religiosos, éticos, estéticos, etc (CARNEIRO, 2003).

Ainda segundo Carneiro (2003), a fome biológica distingue-se dos apetites, expressões dos variáveis desejos humanos e cuja satisfação não obedece apenas o trajeto que vai do prato a boca. Se materializa em hábitos, costumes, rituais, etiquetas. Alimentação é sobrecarregada de ideias. Assim, o que se come é tão importante quanto quando se come, como se come, onde se come e com quem se come (CANESQUI; GARCIA, 2005).

O comportamento que atrai imediatamente: Maneira que se come, O que, Onde, Como, Com que frequência, a Reação aos hábitos alimentares dos outros e vice versa. O comer para viver, considerado apenas como sobrevivência, os Hábitos alimentares são todos veículos de emoção. Aprendemos cedo e por isso temos um comportamento sentimental duradouro em relação aos alimentos (MINTZ, 2001).

Segundo Halford (2008), a fome pode ser definida como a motivação para buscar e consumir alimentos, iniciando um período de comportamento alimentar, determinando um fenômeno psicobiológico complexo na regulação do apetite.

O apetite e a fome nunca foram sinônimos, porém a ânsia para o consumo de boa refeição pode continuar mesmo depois da sensação de fome ter passado devido a fatores que formam o apetite são em grande parte psicológicos. Componentes do apetite estão baseados em experiências passadas e muitas vezes associam a memória que lembramos conscientemente ou não. A natureza destas memórias que relacionam as exposições ao alimento e as experiências associadas ou coincidentes determina gostos e preferências que irá estabelecer padrões individuais de alimentação que não tem nenhuma consideração lógica. A quantidade inicial referente a quantidade e qualidade ofertada de alimento tende a ser mantido na vida adulta. Famílias que incentivam ao consumo de grandes quantidades de alimento na infância, podem estar incentivando uma tendência posterior de elevado consumo com consequência de ganho de peso na vida adulta. Por outro lado, ambientes austeros

que desencorajam elevado consumo, tendem a moldar um tipo de pessoas com hábitos menos liberais de alimentação (BURTON, 1979).

1.1.2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA AN, BN E TCA

Na anorexia nervosa existe negação na manutenção do peso dentro ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura (ZIPTFEL *et al.*, 2015). Valores de Índice de Massa Corporal (IMC) são utilizados para elencar a gravidade do problema variando entre IMC $\geq 17\text{kg/m}^2$ - leve, IMC $16 - 16,99\text{kg/m}^2$ - moderada, IMC $15 - 15\text{kg/m}^2$ - grave e IMC $< 15\text{kg/m}^2$ - extrema (FITZPATRICK; LOCK, 2011; HAN *et al.*, 2022).

Por apresentar distorção corporal o paciente com AN convive com uma perturbação em relação ao peso e a forma corporal na maneira de se autoavaliar. Apresenta negação da gravidade do baixo peso e mulheres com ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos (FITZPATRICK; LOCK, 2011). Considera-se que uma mulher tem amenorreia se os seus períodos menstruais ocorrerem somente após indução por hormônios (KLEIN *et al.*, 2019).

Já a BN é caracterizada por episódios recorrentes de compulsão alimentar representada por comer uma quantidade de alimentos superior ao que a maioria das pessoas comeria no mesmo tempo. Ainda com falta de controle durante os episódios, bem como por comportamentos compensatórios recorrentes inapropriados para evitar o aumento de peso que são apresentados por vômitos autoinduzidos, uso indevido de laxantes, diuréticos ou outros medicamentos, jejum ou exercício excessivo. Além disso, os episódios de compulsão e purga devem estar presentes pelo menos duas vezes por semana durante 3 meses (CASTILLO; WEISELBERG, 2017; HARRINGTON *et al.*, 2015).

O DSM 5ª edição, classifica o TCA como a condição de comer excessivamente sem sentir fome. Comer tão veloz que você se sente saciado e desconfortável ou comer sozinho e sentir vergonha e nojo depois de comer sem mecanismo de purga (RATKOVIC *et al.*, 2023). Ainda, é uma condição marcada por episódios de consumo de alimentos em quantidade maior do que o normal, em um curto espaço de tempo. Esses episódios ocorrem todas as semanas durante três meses (IQBAL; REHMAN, 2022).

Estima-se atualmente que o TCA afete 1,5% das mulheres e 0,3% dos homens em todo o mundo; um diagnóstico ao longo da vida de TCA do DSM-5 é relatado por 0,6–1,8% das mulheres e 0,3–0,7% dos homens. Na adolescência, o TCA é ainda mais prevalente, mas muitas vezes transitório (KESKI, 2021).

Nos critérios para TCA, a base são os episódios de compulsão alimentar, caracterizados por comer uma quantidade objetivamente grande de alimentos, ou seja, num período discreto que seria definitivamente maior do que o que mais consumiria nesse tempo e circunstância. Experiência de perda de controle (por exemplo, a sensação de que não se pode parar de comer ou controlar o quê ou quanto estão comendo e ainda está associado a pelo menos três de cinco sintomas: comer mais rapidamente que o normal, comer até estar desconfortavelmente cheio, comer grandes quantidades de alimentos quando não têm fome física, comer sozinho devido ao constrangimento, a sensação de desgostoso, deprimido ou muita culpa. O consumo excessivo ocorre, em média, pelo menos uma vez por semana ao longo de 3 meses. Nesse transtorno não tem presença de medidas compensatórias de purga (AQUERA *et al.*, 2021; BROWNLEY *et al.*, 2016; SCHAG *et al.*, 2013).

1.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Atualmente a epidemiologia das Doenças Cardiovasculares (DCVs) tem a mesma representatividade que tinham as grandes endemias dos séculos passados. Somente nas últimas décadas, das 50 milhões de mortes no mundo, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 30%, o que equivale a aproximadamente 17 milhões de indivíduos (LUNKES *et al.*, 2018; NASCIMENTO *et al.*, 2018; SIMÃO *et al.*, 2013). Ainda, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as DCVs representam a maior causa de óbito por ano no mundo (WHO, 2020).

1.2.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCVs englobam as doenças cardíacas, doenças vasculares cerebrais e doenças dos vasos sanguíneos. Os diferentes tipos de DCVs são relativas à aterosclerose, doença cardíaca isquêmica ou doença arterial coronária, doença cerebrovascular, doenças da aorta e artérias, incluindo hipertensão, doença vascular

periférica e ainda doença cardíaca congênita, doença cardíaca reumática, cardiomiopatias e arritmias cardíacas (BACKER, 2017; LANIER; RICHARDSON, 2016).

1.2.3 FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os fatores de risco das DCVs são os principais contribuintes para a morbidade e mortalidade global (ZHAO *et al.*, 2019). Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e complicações relacionadas podem ser definidos como fatores de risco fisiológicos (metabólicos): que corresponde à hipertensão arterial, obesidade, diabetes e hipercolesterolemia; fatores de risco relacionado a doença cardiovascular: ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais (AVCs), insuficiência cardíaca, doença renal; fatores de risco associado a determinantes sociais: globalização, urbanização, envelhecimento, rendimento, educação, habitação e os fatores de risco comportamentais: tabagismo, alimentação não saudável, uso nocivo de álcool e atividade física insuficiente (WHO, 2020).

Como também, os de risco emergente, referentes a valores elevados de lipoproteína(a), homocisteína e proteína C, e para finalizar, fatores psicossociais, como estresse e ansiedade (SIMÃO *et al.*, 2013).

1.3 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NOS TRANSTORNOS ALIMENTARES

1.3.1 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA ANOREXIA NERVOSA

A AN possui a maior taxa de mortalidade entre os TAs, sendo as complicações cardíacas responsáveis por até 30% dessas mortes. Embora sejam frequentes e relacionadas ao pior prognóstico, a etiologia e a patogênese das complicações cardíacas são incertas (FACHINI, 2006; SPAULDING *et al.*, 2016).

O sistema cardiovascular é particularmente afetado devido à condição de baixo peso e desnutrição associada a AN (PILARSKA; GRABSKA 2022; FRIARS *et al.*, 2023), com efeito nas alterações estruturais, funcionais e eletrocardiológicas incluindo mudanças da frequência e do ritmo cardíaco, alterações hemodinâmicas e anormalidades vasculares periféricas (SACHS *et al.*, 2016). Estas modificações ocorrem em uma resposta adaptativa do corpo para conservar energia e uma

diminuição da taxa metabólica para compensar um menor volume sanguíneo e má nutrição (SHARP; FREEMAN, 1993).

A bradicardia sinusal expressada em menor que 60 batimentos por minuto (bpm) é uma ocorrência comum em indivíduos com anorexia, manifestando-se por sintomas como fadiga, intolerância ao exercício, tontura e pré-síncope. A bradicardia é relatada em séries de casos, apresentando frequências cardíacas abaixo de 20 bpm (COTTER *et al.*, 2019) e 44 bpm (YALHALON *et al.*, 2013). Diferentes mecanismos estão associados à bradicardia como a ação da hiperatividade vagal, atrofia miocárdica e diminuição do armazenamento de glicogênio (YALHALON *et al.*, 2013).

O sistema cardiovascular é particularmente afetado devido à condição de baixo peso e desnutrição associada à AN (PILARSKA; GRABSKA 2022; FRIARS *et al* 2023; SPRINGALL *et al.*, 2023), com efeito nas alterações estruturais, funcionais e eletrocardiológicas, incluindo mudanças da frequência e do ritmo cardíaco, alterações hemodinâmicas e anormalidades vasculares periféricas (SACHS *et al.* 2016). Estas modificações ocorrem em uma resposta adaptativa do corpo para conservar energia e taxa metabólica, como também compensar um menor volume sanguíneo e má nutrição. Profundas adaptações cardiovasculares estruturais, eletrofisiológicas e funcionais surgem devido à doença (SHARP; FREEMAN, 1993; SPAULDING *et al.*, 2016).

A bradicardia sinusal expressada em menor que 60 batimentos por minuto (bpm) é uma ocorrência comum em indivíduos com anorexia, manifestando-se por sintomas como fadiga, intolerância ao exercício, tontura e pré-síncope. A bradicardia é relatada em séries de casos de AN, apresentando frequências cardíacas abaixo de 20 bpm (COTTER *et al.*, 2019) e 44 bpm (YALHALON *et al.*, 2013). Diferentes mecanismos estão associadas à bradicardia como a ação da hiperatividade vagal, atrofia miocárdica e diminuição do armazenamento de glicogênio (YALHALON *et al.*, 2013).

Pressão arterial (PA) relativamente baixa (hipotensão geralmente abaixo de 100/50mmHg) estão presentes na anorexia nervosa (PILARSKA; GRABSKA 2022; SACHS *et al.*, 2016).

Em alguns casos de AN, o comportamento de purga também pode estar presente, desta forma além da resposta adaptativa do corpo ao baixo peso também ocorre os desequilíbrios eletrolíticos decorrente do uso laxantes e diuréticos, que

podem levar a hipocalemia, o que predispõe as arritmias cardíacas e morte súbita. (FRIARS *et al.*, 2023; FACCHINI *et al.*, 2006; MEHLER, *et al.*, 2022).

As arritmias graves, estão associadas a preditores eletrocardiográficos de repolarização alterados como as alterações no intervalo QT (é definido como a medida do início do complexo QRS até o final da onda T). Este intervalo representa a duração total da atividade elétrica ventricular. O valor normal do intervalo QT é menor ou igual a 0,44s (OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2004). Pacientes com transtornos alimentares podem apresentar alterações no eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT. Essa condição é prévia a eventos de alterações cardíacas mais graves como a morte súbita (BORGES *et al.*, 2006; MEHLER *et al.*, 2022).

A "morte súbita" é definida como uma ocorrência abrupta e inesperada de fatalidade para que nenhuma explicação satisfatória da causa possa ser determinada e apesar da teoria predominante de que arritmias malignas estão implicadas como causa de morte súbita neste distúrbio, faltam dados que apoiem esta relação (SACHS, 2016).

As evidências atuais sugerem que a anorexia nervosa não confere risco excessivo de síndrome metabólica e pode estar associada a um menor risco de certos componentes da síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (HUDSON, 2020) e embora a dislipedemia seja presente em pacientes com AN, não há evidências que sustentem que conferem risco adicional de síndrome metabólica (HUSSAIN, *et al.*, 2019).

Enfim, embora seja previsto que as complicações cardíacas relacionadas ao baixo peso e subnutrição, decorrentes da AN sejam revertidos com a estabilização nutricional e recuperação do peso (PILARSKA; GRABSKA, 2022), Springall e colaboradores (2023), revelaram que em pacientes recuperados da AN as adaptações corporais em resposta à desnutrição, têm consequências a longo prazo para a saúde cardiovascular, mesmo em pacientes já recuperados da AN (SRINGALL *et al.*, 2023).

1.3.2 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA BULIMIA NERVOSA

Na BN estão presentes episódios de compulsão alimentar e purga (uso de métodos compensatórios como o uso de laxantes, diuréticos e eméticos), e esses dois comportamentos podem estar relacionados a complicações cardíacas.

O comportamento de purga na BN, leva a complicações cardiovasculares secundárias a desequilíbrios eletrolíticos. A purga na BN assim como quando

presentes na AN pode levar a arritmias cardíacas causadas pela hipocalcemia (FRIARS *et al.*, 2023).

Desta forma, a purga excessiva de qualquer tipo pode causar desidratação, causar tonturas, hipotensão ou mesmo síncope (MEHLER *et al.*, 2004).

O uso do medicamento Ipecacuanha para indução de vômito pode causar lesão miocárdica devido aos seus compostos ativos, a emetina (MEHLER *et al.*, 2004, FRIARS *et al.*, 2023) e é uma consideração importante ao determinar a etiologia da cardiomiopatia principalmente em pacientes com BN.

Além disso, o uso de laxantes frequentemente é utilizado como meio de purgação, pois, erroneamente, o indivíduo pode acreditar que podem evitar a absorção das calorias através da diarreia, desta forma na verdade ocorre alterações eletrolíticas e ácido/base e podem ser fatais.

Do mesmo modo, o comportamento alimentar desordenado presente na BN, caracterizado por episódios de compulsão alimentar parece estar relacionado com aumento de peso e componentes da síndrome metabólica.

1.3.3 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR

Entre os três transtornos alimentares mais importantes estão a anorexia nervosa, a bulimia nervosa e o transtorno da compulsão alimentar (TCA). O TCA é o transtorno mais comum e está presente na prática de psiquiatras e médicos de atenção primária. Entretanto, muitas vezes, passa despercebido e, portanto, não é tratado (RATKOVIC *et al.*, 2023).

Estima-se atualmente que o TCA afete 1,5% das mulheres e 0,3% dos homens em todo o mundo; um diagnóstico ao longo da vida de TCA do DSM-5 é relatado por 0,6–1,8% das mulheres e 0,3–0,7% dos homens. Na adolescência, o TCA é ainda mais prevalente, mas muitas vezes transitório (KESKI, 2021).

Entre as queixas das pessoas TCA está o ganho de peso, desta forma é o TCA é comumente encontrado em pessoas obesas, mas não se limita a eles. A prevalência desse distúrbio aumenta com o aumento do peso corporal, sendo assim obesidade é uma comorbidade comum (IQBAL; REHMAN, 2022).

Assim como a obesidade, outras alterações clínicas como a diabetes tipo 2, hipertensão e dor crônica são doenças relacionadas ao TCA (IQBAL; REHMAN, 2022; KESKI, 2021).

Para Solmi e colaboradores (2021), o que pode ser visto como fator responsável pelo aumento de IMC no TCA como também na bulimia nervosa é o ECA. Desta forma, em um estudo longitudinal conduzido pelos pesquisadores, concluiu-se que indivíduos que comem compulsivamente apresentam risco aumentado de síndrome metabólica a medida que IMC aumenta. Entretanto a presença de hipertrigliceridemia e hipertensão, estão presentes independentemente do IMC.

Diante do exposto, as complicações médicas do TCA são aquelas comumente observadas em indivíduos obesos, e tem sido alvo de interesse em pesquisar as complicações médicas do TCA e da influência do TCA no resultado de várias doenças físicas (MITCHELL, 2016).

1.2 JUSTIFICATIVA

Os transtornos alimentares vêm ganhando cada vez mais espaço nas pesquisas científicas. No curso da doença existe aproximação com componentes de risco para doenças cardiovasculares, bem como para desfechos cardiovasculares, sendo assim, ao se conhecer mais e melhor sobre essa esfera, poderá acarretar maior longevidade e melhor qualidade de vida, além de reduzir os desfechos fatais relacionados a transtornos alimentares e condições cardíacas, como também reduzir os custos para a o sistema de saúde.

As doenças cardiovasculares são os desfechos presentes nos transtornos alimentares, entretanto a literatura apresenta controvérsias e uma revisão sistemática pode compilar esses dados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar por meio de uma revisão sistemática com metanálise a associação entre transtornos alimentares (TAs) e desfechos cardiovasculares maiores.

Verificar, por meio de uma revisão sistemática com metanálise, a associação entre transtornos alimentares e mortalidade por todas as causas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação entre TAs e morte por causas cardiovasculares.

Verificar a associação entre TAs e morte por todas as causas.

3 METODOLOGIA

Visando atender aos objetivos do estudo, foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise, de estudos observacionais. A revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) e encontra-se reportada de acordo com a declaração “*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA), cujo checklist pode ser visualizado em anexo (ANEXO 1).

O protocolo do estudo foi previamente registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO Protocol CRD 42022358832) (APÊNDICE 1).

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para serem considerados elegíveis para a presente revisão, os estudos deveriam apresentar uma medida de associação (*hazard ratio* - HR ou *standardized mortality ratio* - SMR) entre mortalidade e TAs em pacientes adultos ou adolescentes. O acrônimo “PECOS” foi utilizado para delimitar os critérios de elegibilidade. Sendo assim:

P = Participantes: adolescentes ou adultos (idade entre 13 e 60 anos).

E = Exposição: presença de transtorno alimentar (AN, BN ou TCA) com diagnóstico a partir dos critérios CID-10 ou *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* III, IV ou V (DSM-III, DSM-IV e DSM-5) (grupo exposto).

C = Comparador: pessoas sem transtornos alimentares (grupo não exposto).

O = *Outcome* (desfecho): infarto do miocárdio, AVC, mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas ou risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

S = Tipo de estudo: estudos de coorte ou estudos observacionais.

Foram excluídos estudos duplicados obtidos nas diferentes fontes de artigos, estudos com grupo comparador composto por pessoas com diagnóstico de TAs, bem como aqueles sem medidas de associação entre TAs e mortalidade ou sem os dados brutos de número de mortes em cada grupo.

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *EMBASE*, *Livivo*, *Scopus*, *PsycINFO* e *Lilacs* foram consultadas em janeiro de 2022 e atualizadas em setembro de 2023, usando estratégias de busca elaborada com termos MESH e Descritores em Ciências da Saúde (DECs). As estratégias de busca completas usadas em cada base de dados podem ser visualizadas nos apêndices (APÊNDICE 2). Além disso, foi realizada uma busca por literatura cinzenta no *Google Scholar*, *Open Grey* e *Proquest*. Para as buscas não houve limitação quanto à data de publicação, nem quanto à língua em que os estudos foram publicados.

A organização das referências foi realizada por meio dos *softwares EndNote Web* e *Rayyan QCRI* (*Qatar Computing Research Institute*). Primeiramente, as referências dos artigos foram importadas das bases de dados para o gerenciador de referências *Endnote Web* para remoção de duplicatas, de forma automática e, depois, manualmente. Em seguida a biblioteca resultante foi exportada para o *Rayyan*, *software* no qual foi realizada uma revisão adicional da remoção de duplicatas, pela primeira revisora (C.B.D.).

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção foi realizado em duas fases. A fase 1 (um) de seleção dos estudos, foi conduzida por meio da leitura de títulos e resumos, segundo os critérios de elegibilidade. Essa fase foi conduzida de forma independente e cegada por duas revisoras. Os desacordos foram resolvidos com a participação de um terceiro revisor.

Os estudos elegíveis e aqueles em que houve dúvida quanto à elegibilidade completa, foram levados para a segunda fase de seleção, na qual os estudos foram lidos na íntegra pelas duas revisoras independentes, em busca da confirmação da elegibilidade. Assim como na primeira fase, desacordos foram resolvidos com a participação do terceiro revisor. Os estudos excluídos na fase dois de seleção foram registrados em Apêndice (APÊNDICE 3), constando autores, ano de publicação e motivo da exclusão.

3.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores, mediante uso de um formulário padronizado. Foram coletados dados relativos às características dos estudos (autores, ano de publicação, país de origem, delineamento e duração do acompanhamento), dados dos participantes (tamanho da amostra em cada grupo, sexo, idade e tipo de transtorno alimentar apresentado no grupo exposto) e dados relativos aos desfechos alvo (número de mortes nos grupos expostos e comparadores, HR e/ou SMR da mortalidade por todas as causas ou do risco de desenvolver doenças cardiovasculares e seus respectivos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança 95%).

3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA (RISCO DE VIÉS)

A avaliação do risco de viés foi conduzida por duas revisoras, de forma independente e cegada. Discordâncias foram resolvidas por consenso com a presença de um terceiro revisor. O instrumento escolhido para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi a *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies* (WELLS *et al.*, 2011), contemplando os seguintes domínios: seleção dos pacientes (generalização e aplicabilidade), comparabilidade dos grupos no estudo e métodos para avaliação dos desfechos.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados extraídos dos estudos incluídos foi realizada adotando-se os valores de HR extraídos dos estudos incluídos. Para alimentar o *software* foram usados os valores de HR e seus respectivos limites superiores e inferiores do intervalo de confiança 95%. A metanálise foi conduzida usando-se o método de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio dos testes Q de Cochrane e de Inconsistência I^2 . Valores de I^2 superiores a 50% foram considerados indicativos de alta heterogeneidade entre os estudos (HIGGINS *et al.*, 2003). Análises de subgrupos foram realizadas, visando explorar a heterogeneidade encontrada, separando os estudos de acordo com o tipo de TA dos pacientes. Sendo assim foram

realizadas análises de associação entre AN, BN e TCA e mortalidade por todas as causas, de forma individual. O *software* utilizado foi Stata versão 1.5.

4 RESULTADOS

4.1 MANUSTRITO 1

Submetido a revista Research, Society and Development

Aceito em 06/11/2023

Publicado em 09/11/2023

Transtornos alimentares e desfechos cardiovasculares: Protocolo de uma revisão sistemática
Eating disorders and cardiovascular outcomes: protocol for a systematic review
Trastornos alimentarios y resultados cardiovasculares: protocolo para una revisión

| Publicado: 09/11/2023

Cristiane Buzanello Donin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0810-0845>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: crisbuzanello@hotmail.com

Márcia Rosangela Buzanello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-3337>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: mrbuzanello@yahoo.com.br

Monica Augusta Mombelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9675-0791>

Universidade Federal da Integração Latino Americana, Brasil

E-mail: monica.mombelli@unila.edu.br

Clenise Capellani dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-7753>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: clenisemcs@gmail.com

Cassia Cristina Paes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4966-0053>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: cassiacristiane2@yahoo.com.br

Rogério da Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8788-0885>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: luzrogeriocwb@gmail.com

Miguel Morita Fernandes da Silva da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0095-9049>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: miguelfernandes@ufpr.br

Resumo

Os transtornos alimentares, definidos como: Pica, ruminação, alimentar reativo/evitativo, anorexia nervosa, bulimia nervosa, compulsão alimentar e outro transtorno alimentar especificado, são condições psiquiátricas e apresentam como característica um comportamento alimentar desordenado, no qual a atitude dos indivíduos em relação ao peso, bem como sua percepção da forma corporal, é perturbada. Este estudo tem por objetivo apresentar o desenvolvimento de um protocolo de revisão sistemática da literatura que pretende verificar se existe associação entre transtornos alimentares e mortalidade por todas as causas, destarte se os transtornos alimentares são fatores de risco para eventos cardiovasculares. O estudo será realizado seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane e será reportada de acordo com a Diretriz "Moose Guidelines for Meta-Analyses and

Systematic Reviews of Observational Studies”. Como o estudo é baseado em evidências publicadas, a aprovação ética não é necessária. Os resultados da revisão sistemática serão apresentados em várias conferências e serão publicados em uma revista revisada por pares. O protocolo está publicado no PROSPERO com o número de registro CRD42022358832. Por fim, com este estudo além do avanço do conhecimento científico na área, espera-se conhecer mais e melhor sobre essa esfera, visando maior longevidade e melhor qualidade de vida, além de reduzir os desfechos fatais relacionados a transtornos alimentares e condições cardíacas, como também reduzir os custos para a o sistema de saúde.

Palavras-chave: Ciências da Nutrição; Transtornos da alimentação e da ingestão de alimentos; Doenças cardiovasculares.

Abstract

Eating disorders, defined as: Pica, rumination, restrictive/avoidance eating, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating and other specified eating disorders, are psychiatric conditions and feature disordered eating behavior, not the attitude of individuals towards it. to weight, as well as their perception of body shape, is disturbed. This study aims to present the development of a systematic literature review protocol that aims to verify whether there is an association between eating disorders and all-cause mortality, thus whether eating disorders are risk factors for cardiovascular events. The study will be carried out following the recommendations of the Cochrane Collaboration and will be reported in accordance with the Guideline “Moose Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies. As the study is based on documentary documents, ethics approval is not required. The results of the systematic review will be presented at various conferences and will be published in a peer-reviewed journal. The protocol is published in PROSPERO under registration number CRD42022358832. Finally, with this study, in addition to advancing scientific knowledge in the area, it is expected to know more and better about this sphere, seeking greater longevity and better quality of life, in addition to reducing fatal outcomes related to eating disorders and heart conditions, such as also reducing costs to the healthcare system.

Keywords: Nutritional Sciences; Eating disorders; Cardiovascular Diseases.

Resumen

Los trastornos alimentarios, definidos como: pica, rumiación, alimentación restrictiva/evitante, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, atracones y otros trastornos alimentarios específicos, son afecciones psiquiátricas y presentan una conducta alimentaria desordenada, no la actitud de los individuos hacia ella. Se altera el peso, así como la percepción de la forma del cuerpo. Este estudio tiene como objetivo presentar el desarrollo de un protocolo de revisión sistemática de la literatura que tiene como objetivo verificar si existe asociación entre los trastornos alimentarios y la mortalidad por todas las causas, es decir, si los trastornos alimentarios son factores de riesgo para eventos cardiovasculares. El estudio se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane y se informará de acuerdo con las “Pautas Moose para metanálisis y revisiones sistemáticas de estudios observacionales”. Como el estudio se basa en documentos documentales, no se requiere aprobación ética. Los resultados de la revisión sistemática se presentarán en varias conferencias y se publicarán en una revista revisada por pares. El protocolo está publicado en PROSPERO con el número de registro CRD42022358832. Finalmente, con este estudio, además de avanzar en el conocimiento científico en el área, se espera conocer más y mejor sobre este ámbito, buscando mayor longevidad y mejor calidad de vida, además de reducir los desenlaces fatales relacionados con trastornos alimentarios y problemas cardíacos, como también reducir costes para el sistema sanitario.

Palabras clave: Ciencias de la Nutrición; Disturbios alimenticios; Enfermedades cardiovasculares.

1. Introdução

Os transtornos alimentares (TAs) são condições psiquiátricas e apresentam como característica um comportamento alimentar desordenado, no qual a atitude dos indivíduos em relação ao peso, bem como sua percepção da forma corporal, é perturbada. Em 2023, com a atualização do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V TR), os tipos de TAs foram definidos como: Pica, ruminação, alimentar retritivo/evitativo, anorexia nervosa, bulimia nervosa, compulsão

alimentar e outro transtorno alimentar especificado (ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA, 2023).

A anorexia nervosa (AN), a bulimia nervosa (BN) e o transtorno da compulsão alimentar (TCA) são os distúrbios alimentares mais frequentes e com maior presença na literatura científica (BORGES *et al.*, 2006; BARBOSA *et al.*, 2023; APA, 2023). Na AN ocorre a restrição alimentar de forma voluntária, com objetivo de perder peso, com a incapacidade de reconhecer a gravidade do seu baixo peso corporal e podendo haver o uso de medidas compensatórias ou não (GIBSON *et al.*, 2019; MOORE; BOKOR, 2022). No caso da BN os episódios de compulsão alimentar (ECA) constituem-se a base desse transtorno. Esses episódios são seguidos por atitudes compensatórias (vômitos autoinduzidos, uso de laxativos, jejum ou atividade física excessiva) com objetivo de evitar o ganho de peso (CORDÁS, 2004; SGARBI *et al.*, 2023; NITSCH *et al.*, 2021;). No TCA, os episódios de ECA não são seguidos dos comportamentos compensatórios para o controle de peso presentes na BN, o que pode levar a obesidade (DE ZWAAN, 2001).

De etiologia multifatorial (FIGUEIREDO *et al.*, 2022), com fontes que interagem entre si, os TAs envolvem vulnerabilidade diante da perspectiva social, relações familiares e mídias sociais, até pré-disposição genética (MORGAN *et al.*, 2002). No curso dessas doenças ocorre alteração disfuncional da saúde física, afetando o funcionamento social, psicológicos e ocupacional (SGARBIM *et al.*, 2023) estando relacionadas a maior risco de morte. A AN e a BN estão associadas a uma maior taxa de mortalidade quando comparadas a outros transtornos psiquiátricos (CASIERO; FRISHMAN, 2006; FAYSSOIL *et al.*, 2021; GIBSON *et al.*, 2019), sendo as complicações cardiovasculares causas de morte nestes TAs (ALVARENGA *et al.*, 2011) assim como o suicídio (CASIERO; FRISHMAN, 2006).

Pacientes com transtorno de compulsão alimentar (TCA) com obesidade associada, têm elevado risco cardiovascular, com alta prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia, circunferência de cintura alterada, sedentarismo e síndrome metabólica (SILVA *et al.*, 2015; YU; MUEHLEMAN, 2023). A literatura aponta que esse transtorno compromete o controle metabólico e elevando o risco de complicações vasculares, indivíduos com compulsão alimentar apresentaram maior risco, estimado em dez anos, de apresentar doenças cardiovasculares (ABRAHAM *et al.*, 2014).

Apesar da complexidade de integração de todos os dados de prevalência de TAs, os estudos mais recentes confirmam que os TAs são altamente prevalentes em todo o mundo (GALMICHE *et al.*, 2019). Aproximadamente 70 milhões de indivíduos em todo o mundo sofrem de transtornos alimentares (SADAR *et al.*, 2015), sendo principalmente mulheres entre 12 e 35 anos (FIATES; SALLES, 2001; GALMICHE *et al.*, 2019, APA, 2023). Estima-se que 13% das mulheres desenvolvam algum tipo de transtorno alimentar (STICE *et al.*, 2019). Os TAs são considerados a terceira doença crônica mais comum entre mulheres e adolescentes, sendo que praticantes de certos esportes ou profissões que enfatizam o corpo magro, apresentam uma prevalência ainda mais alta de transtornos alimentares (BARBOSA *et al.*, 2023; CASIERO; FRISHMAN, 2006; GALMICHE *et al.*, 2019; SILVA; CONFORTIM, 2022).

Desta forma, causando alterações estruturais cardíacas, atrofia do músculo cardíaco dos pacientes com TAs e, pode estar relacionado à hipovolemia de longa data. Entende-se que, quanto a AN, grande parte da mortalidade resulta de complicações cardiovasculares, como arritmia relacionada

a um intervalo QTc prolongado e/ou distúrbios eletrolíticos, hipotensão e bradicardia. Esses pacientes apresentam baixo débito cardíaco e apresentam aumento da resistência vascular periférica, apesar da presença de hipotensão (CASIERO; FRISHMAN, 2006; FAYSSOIL *et al.*, 2021).

Na AN o tratamento dos transtornos alimentares inclui o aumento da oferta calórica, que pode conduzir ao seu próprio risco cardiovascular definido como síndrome de realimentação (SR). Acresce que SR é uma desordem hidroeletrólítica grave, potencialmente fatal, que ocorre após a reintrodução da dieta (GOMES *et al.*, 2021) manifestado por arritmia, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva e morte cardíaca súbita.

Os transtornos alimentares vêm ganhando cada vez mais espaço nas pesquisas científicas. No curso da doença existe aproximação com componentes de risco para doenças cardiovasculares, bem como para desfechos cardiovasculares, sendo assim, ao se conhecer mais e melhor sobre essa esfera, poderá acarretar maior longevidade e melhor qualidade de vida, além de reduzir os desfechos fatais relacionados a transtornos alimentares e condições cardíacas, como também reduzir os custos para o sistema de saúde. Logo, as doenças cardiovasculares estão entre os principais desfechos presentes nos transtornos alimentares, entretanto a literatura apresenta controvérsias e uma revisão sistemática pode compilar esses dados. Assim, diante do exposto, este estudo tem por objetivo, apresentar o desenvolvimento de um protocolo de revisão sistemática da literatura que pretende verificar a associação entre TAs e mortalidade por todas as causas, destarte se os TAs são fatores de risco para eventos cardiovasculares.

2. Metodologia

Revisão sistemática da literatura com metanálise, de estudos observacionais. A revisão sistemática será realizada seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) e será reportada de acordo com a Diretriz “*Moose Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies*” (STROUP *et al.*, 2000). O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO Protocol CRD42022358832).

Critérios de elegibilidade

Para serem considerados elegíveis para a presente revisão, os estudos deverão apresentar uma medida de associação (hazard ratio - HR ou standardized mortality ratio - SMR) entre mortalidade e TAs em pacientes adultos ou adolescentes. O acrônimo “PECOS” foi utilizado para delimitar os critérios de elegibilidade. Sendo assim:

P = Participantes: adolescentes ou adultos

E = Exposição: presença de transtorno alimentar (AN, BN ou TCA) com diagnóstico a partir dos critérios CID-10 ou Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders III, IV ou V (DSM-III, DSM-IV e DSM-5)

C = Comparador: pessoas sem transtornos alimentares

O = Outcome (desfecho): infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas

T = Tipo de estudo: estudos de coorte e estudos observacionais

Serão excluídos estudos duplicados obtidos nas diferentes fontes de artigos, estudos com grupo comparador composto por pessoas com diagnóstico de TAs e ainda que o TA seja outro que não AN, BN ou TCA, bem como aqueles estudos sem medidas de associação entre TAs e mortalidade ou sem os dados brutos de número de mortes em cada grupo.

Estratégia de Busca

As bases de dados PubMed, Web of Science, EMBASE, Livivo, Scopus, PsycINFO e Lilacs foram consultadas em janeiro de 2022 usando a estratégia de busca elaborada com termos MESH e descritores em Ciências da Saúde (DECs). As estratégias de busca completas usadas podem ser visualizadas no Quadro 1. Além disso, foi realizada uma busca por literatura cinzenta no Google Scholar, Open Grey e Proquest. Para as buscas não houve limitação quanto à data de publicação, nem quanto à língua em que os estudos foram publicados. As referências encontradas nas buscas foram catalogadas no software gerenciador de referências bibliográficas EndNote versão Web (Thomson Reuters). Neste software as duplicatas foram removidas de forma automática.

Quadro 1 – Estratégias de buscas de acordo com a base de dados

Bases de dados	31/JAN/2022	Referências encontradas
PubMed	("Feeding and Eating Disorders"[Mesh] OR "Feeding and Eating Disorders") OR ("Feeding and Eating Disorders"[Title/Abstract]) OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder"[Mesh] OR "Binge-Eating Disorder") OR ("Binge-Eating Disorder"[Title/Abstract]) OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa"[Mesh] OR "Anorexia Nervosa") OR ("Anorexia Nervosa"[Title/Abstract]) OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa"[Mesh] OR "Bulimia Nervosa") OR ("Bulimia Nervosa"[Title/Abstract]) AND (((("Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction")))) OR ("Myocardial Infarction"[Title/Abstract]) OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death"[Mesh] OR "Death") OR ("Death"[Title/Abstract]) OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")	879
Web of Science	TÓPICO: (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")	776

	Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")) AND TÓPICO: (("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"))	
Embase	('myocardial infarction'/de OR 'myocardial infarctions' OR 'cardiovascular stroke' OR 'cardiovascular strokes' OR 'myocardial infarct'/de OR 'myocardial infarcts' OR 'heart attack'/de OR 'heart attacks' OR 'stroke'/de OR strokes OR 'cerebrovascular accident'/de OR 'cerebrovascular accidents' OR 'cva'/de OR cvas OR 'cerebrovascular apoplexy' OR 'brain vascular accident'/de OR 'brain vascular accidents' OR 'cerebrovascular stroke' OR 'cerebrovascular strokes' OR 'apoplexy'/de OR 'cerebral stroke'/de OR 'cerebral strokes' OR 'acute stroke'/de OR 'acute strokes' OR 'acute cerebrovascular accident' OR 'acute cerebrovascular accidents' OR 'death'/de OR 'determination of death' OR 'cardiac death'/de) AND ('feeding and eating disorders'/de OR 'eating and feeding disorders' OR 'feeding disorders' OR 'feeding disorder'/de OR 'eating disorders'/de OR 'eating disorder'/de OR 'appetite disorders'/de OR 'appetite disorder'/de OR 'binge-eating disorder'/de OR 'binge eating disorder'/de OR 'binge-eating disorders' OR 'anorexia nervosa'/de OR 'anorexia nervosas' OR 'bulimia nervosa'/de)	2204
Livivo	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa") 3	15
Google scholar (cinzeta)	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	100
Open Grey (cinzent)	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	0
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR	2238

"Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")

Lilacs ("Myocardial Infarction" OR "Ataque do Coração" OR "Infarto del Miocardio" OR "Stroke" OR "Acidente Vascular Cerebral" OR "Accidente Vascular Cerebral" OR "Cardiac Death" OR "Causas de Muerte" OR "Causa da Morte") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos" OR "Trastornos de Alimentación y de la Ingestión de Alimentos" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Transtorno da Compulsão Alimentar" OR "Trastorno por Atracón" OR "Anorexia" OR "Anorexia nervosa" OR "Anorexia Nerviosa" OR "Bulimia" OR "Bulimia nervosa" OR "Bulimia Nerviosa")

15

PsycINF O ((abstract: ("Myocardial Infarction") OR abstract: ("Myocardial Infarctions") OR abstract: ("Cardiovascular Stroke") OR abstract: ("Cardiovascular Strokes") OR abstract: ("Myocardial Infarct") OR abstract: ("Myocardial Infarcts") OR abstract: ("Heart Attack") OR abstract: ("Heart Attacks") OR abstract: (Stroke) OR abstract: (Strokes) OR abstract: ("Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (CVA) OR abstract: (CVAs) OR abstract: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR abstract: ("Brain Vascular Accident") OR abstract: ("Brain Vascular Accidents") OR abstract: ("Cerebrovascular Stroke") OR abstract: ("Cerebrovascular Strokes") OR abstract: (Apoplexy) OR abstract: ("Cerebral Stroke") OR abstract: ("Cerebral Strokes") OR abstract: ("Acute Stroke") OR abstract: ("Acute Strokes") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (Death) OR abstract: ("Determination of Death") OR abstract: ("Cardiac Death")) AND (abstract: ("Feeding and Eating Disorders") OR abstract: ("Eating and Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorder") OR abstract: ("Eating Disorders") OR abstract: ("Eating Disorder") OR abstract: ("Appetite Disorders") OR abstract: ("Appetite Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorder") OR abstract: ("Binge Eating Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorders") OR abstract: ("Anorexia Nervosa") OR abstract: ("Anorexia Nervosas") OR abstract: ("Bulimia Nervosa")) AND ((title: ("Myocardial Infarction") OR title: ("Myocardial Infarctions") OR title: ("Cardiovascular Stroke") OR title: ("Cardiovascular Strokes") OR title: ("Myocardial Infarct") OR title: ("Myocardial Infarcts") OR title: ("Heart Attack") OR title: ("Heart Attacks") OR title: (Stroke) OR title: (Strokes) OR title: ("Cerebrovascular Accident") OR title: ("Cerebrovascular Accidents") OR title: (CVA) OR title: (CVAs) OR title: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR title: ("Brain Vascular Accident") OR title: ("Brain Vascular Accidents") OR title: ("Cerebrovascular Stroke") OR title: ("Cerebrovascular Strokes") OR title: (Apoplexy) OR title: ("Cerebral Stroke") OR title: ("Cerebral Strokes") OR title: ("Acute Stroke") OR title: ("Acute Strokes") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR title: (Death) OR title: ("Determination of Death") OR title: ("Cardiac Death")) AND (title: ("Feeding and Eating Disorders") OR title: ("Eating and Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorder") OR title: ("Eating Disorders") OR title: ("Eating Disorder") OR title: ("Appetite Disorders") OR title: ("Appetite Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorder") OR title: ("Binge Eating Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorders") OR title: ("Anorexia Nervosa") OR title: ("Anorexia Nervosas") OR title: ("Bulimia Nervosa")) AND ((Any Field: ("Myocardial Infarction") OR Any Field: ("Myocardial Infarctions") OR Any Field: ("Cardiovascular Stroke") OR Any Field: ("Cardiovascular Strokes") OR Any Field: ("Myocardial

13

Infarct") OR Any Field: ("Myocardial Infarcts") OR Any Field: ("Heart Attack") OR Any Field: ("Heart Attacks") OR Any Field: (Stroke) OR Any Field: (Strokes) OR Any Field: ("Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (CVA) OR Any Field: (CVAs) OR Any Field: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR Any Field: ("Brain Vascular Accident") OR Any Field: ("Brain Vascular Accidents") OR Any Field: ("Cerebrovascular Stroke") OR Any Field: ("Cerebrovascular Strokes") OR Any Field: (Apoplexy) OR Any Field: ("Cerebral Stroke") OR Any Field: ("Cerebral Strokes") OR Any Field: ("Acute Stroke") OR Any Field: ("Acute Strokes") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (Death) OR Any Field: ("Determination of Death") OR Any Field: ("Cardiac Death")) AND (Any Field: ("Feeding and Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating and Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorder") OR Any Field: ("Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating Disorder") OR Any Field: ("Appetite Disorders") OR Any Field: ("Appetite Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorders") OR Any Field: ("Anorexia Nervosa") OR Any Field: ("Anorexia Nervosas") OR Any Field: ("Bulimia Nervosa"))))

Pro

quest ("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR Stroke OR Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")

81

Fonte: Base de dados (2022)

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos será realizado em duplicata (C.B.D; M.R.B), de forma cegada, em duas fases. Na primeira fase, os pesquisadores realizarão a leitura do título e do resumo das referências identificadas nas buscas sistemáticas realizadas, visando analisar o atendimento aos critérios de elegibilidade. Os estudos elegíveis e aqueles em que houver dúvida serão levados para a segunda fase de seleção em que os estudos serão lidos na íntegra em busca da confirmação da elegibilidade. Em ambas as fases, sempre que houver dúvida ou discordância no que se refere à elegibilidade, as discordâncias serão resolvidas por consenso entre os pesquisadores e com a presença de um terceiro revisor (R.L).

Extração dos dados

A extração dos dados também será realizada em triplicata pelos mesmos pesquisadores, envolvidos na seleção dos estudos, mediante uso de um formulário padronizado. Serão coletados

dados relativos às características dos estudos (autores, ano de publicação, país de origem, delineamento e duração do acompanhamento), dados dos participantes (tamanho da amostra em cada grupo, sexo, idade e tipo de transtorno alimentar apresentado no grupo exposto) e dados relativos aos desfechos alvo (número de mortes nos grupos expostos e comparadores, HR e/ou SMR da mortalidade por todas as causas ou do risco de desenvolver doenças cardiovasculares e seus respectivos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança 95%).

Avaliação da qualidade metodológica (Risco de viés)

A avaliação do risco de viés será conduzida por dois revisores, de forma independente e cegada (M.M; CP). Discordâncias serão resolvidas por consenso e com a presença de um terceiro revisor (C.C). O instrumento escolhido para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi a Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies (Wells *et al.*, 2011), contemplando os seguintes domínios: seleção dos pacientes (generalização e aplicabilidade), comparabilidade dos grupos no estudo e métodos para avaliação dos desfechos.

Análise dos dados

A análise dos dados extraídos dos estudos incluídos será realizada de acordo com a medida de associação apresentada pelos estudos, ou seja, uma metanálise agrupando os estudos que apresentaram HR e outra com os estudos que apresentaram SMR da mortalidade por todas as causas. Para alimentar o software serão usados os valores de HR ou SMR e seus respectivos limites superiores e inferiores do intervalo de confiança 95%. As metanálises serão conduzidas usando-se o método de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística será avaliada por meio dos testes Q de Cochrane e de Inconsistência I². Valores de I² superiores a 50% serão considerados indicativos de alta heterogeneidade entre os estudos (Higgins *et al.*, 2003). Análises de subgrupos serão realizadas, visando explorar a heterogeneidade encontrada na análise principal, separando os estudos de acordo com o tipo de TA dos pacientes. Sendo assim serão realizadas análises de associação entre AN, BN e TCA e mortalidade por todas as causas, de forma individual. O software utilizado será Stata versão 1.8.

3. Resultados e Discussão

Planejamos apresentar os demais resultados por meio de uma revisão sistemática com metanálise a associação entre transtornos alimentares (TAs) e desfechos cardiovasculares e, verificar a associação entre transtornos alimentares e mortalidade por todas as causas, seguindo conforme reportado na seção metodologia.

4. Conclusão

Ressalta-se a importância de um levantamento sobre a associação de desfechos cardiovasculares nos TAs. Desta forma este protocolo de revisão sistemática de estudos observacionais, foi desenvolvido para agregar a literatura científica ao que tange o contexto dos TAs, no curso da doença a riscos cardíacos e a mortalidade por todas as causas. Ressalta-se, que diante, do cenário de uma agenda não superada de doenças infectocontagiosas e, o aumento na prevalência

de doenças crônicas não transmissíveis, estudos como este, podem inclusive contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde que direcionem suas intervenções a promoção de saúde e a prevenção de doenças, independente do contexto social e econômico e, faixa etária.

O estudo contribui a comunidade científica ao descrever as fases para o planejamento e realização de uma revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. Por fim, esta pesquisa está vinculada ao mestrado da primeira autora.

Agradecimentos

A autora Cristiane Buzanello Donin agradece a à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES), a bolsa de estudos.

Referências

- ABRAHAM, T. M.; MASSARO, J. M.; HOFFMAN, U.; YANOVSKI, J. A.; FOX, C. S. Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: The framingham heart study. **Obesity**. 22(11), p. 2441–9. 2014.
- ALVARENGA, M.; SCAGLIUSI, F. B.; TUCUNDUVA, S. P. (orgs). **Nutrição e transtornos alimentares: avaliação e tratamento**. Barueri: Manole. 2011.
- ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA – APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5 TR**. (5. ed., texto revisado): Porto Alegre: Artmed. 2023.
- BARBOSA, B. S.; SILVA, C. O.; ALBÉFARO, K. P.A.; POZZER, M.; PLACIDES, N. S.; BERGO, P. A.; SANTOS, S. V.; ROCHA, J.O. Associação de percepção corporal e desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**. 6(5), 24710–6. 2023.
- BORGES, N. J. B. G.; SICCHIERI, J. M. F.; RIBEIRO, R. P. P.; MARCHINI, J. S.; SANTOS, J. E. Transtornos alimentares - quadro clínico. **Medicina (Ribeirão Preto)**. p. 340–8. 2006.
- CASIERO, D.; FRISHMAN, W. H. Cardiovascular Complications of Eating Disorders. **Cardiology in Review**. 14 (5), 227–31. 2006.
- CORDÁS, T. A. Edição especial: transtornos alimentares. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo). 31, 149-9. 2004.
- SILVA, N. E. V.; CONFORTIM, H. D. A prática do balé clássico aumenta a prevalência de transtornos alimentares em mulheres. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. 16 96), 46. 2022.
- DE ZWAAN, M. Binge eating disorder and obesity. **International Journal of Obesity**. 25(S1) S51–55. 2001.
- FAYSSOIL, A.; MELCHIOR, J. C.; HANACHI, M. Heart and anorexia nervosa. **Heart Fail Rev**. 26(1), 65-70. doi: 10.1007/s10741-019-09911-0. PMID: 31873842. 2021.
- FIATES, G. M. R.; SALLES, R. K. Fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios alimentares: um estudo em universitárias. **Revista de Nutrição**. 14, (n. suppl), 3–6. 2001.
- FIGUEIREDO, B. Q.; MENDES, G. A. R.; CUNHA, I. I. B. R.; DIAS, J. N.; CUNHA, L. L. P.; SANTOS, L. M. S.; SILVEIRA, M. B. N.; OLIVEIRA, M. A. M.; GOMES, S. A.; ARAÚJO, P. C. Eating disorders: etiologies, triggering factors, management challenges, and screening methods. **Research, Society and Development**, 11(12), e161111234476. 2022.

GALMICHE, M.; DÉCHELOTTE, P.; LAMBERT, G.; TAVOLACCI, M. P. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. **The American journal of clinical nutrition**. 109(5), 1402–13. 2019.

GIBSON D.; WORKMAN C.; MEHLER P.S. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. **Psychiatr Clin North Am**. Jun. 42(2), 263-74. PMID: 31046928. 2019.

GOMES, C. V. A.; SOUZA, C. S.; SANTOS SILVA, K.T.; MONTEIRO, S. C.; PERES, J. F. S.; ALVES, A. P. O. N.; MUNIZ, F. J.; ROCHA, F. L. F.; FREITAS, T. C. C.; DIAS, I. K. B.; VIEIRA, I. B.; CORREIA, A., SOARES, L. O. D.; PEREIRA, A. C. A.; RODRIGUES, S. M. Síndrome de feedback: fatores de risco x diagnóstico. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**. 10 (15), e293101519817. 2021.

HIGGINS, J. P. T. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, 327(7414), 557–60. 2003.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration.

NITSCH, A.; DLUGOSZ, H.; GIBSON, D.; MEHLER, P. S. Medical complications of bulimia nervosa. **Cleve Clin J Med**, 88(6), 333-343. PMID: 34078617. 2021.

MOORE, C. A.; BOKOR, B. R. Anorexia Nervosa. In: **StatPearls**. StatPearls Publishing. 2022.

MORGAN, C. M.; VECCHIATTI, I. R.; NEGRÃO, A. B. Etiologia dos transtornos alimentares: aspectos biológicos, psicológicos e socioculturais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 24(suppl 3), 18–23. 2002.

SARDAR, M. R.; GREWAY, A.; DEANGELIS, M.; TYSKO, E. O.; LEHMANN, S.; WOHLSTEFTER, M.; PATEL, R. Cardiovascular Impact of Eating Disorders in Adults: A Single Center Experience and Literature Review. Heart Views: **The Official Journal of the Gulf Heart Association**. 16(3), 88–92. 2015.

SGARBI M. T.; SGARBI M. C. T.; OUROFINO E. S.; FONTESA. L. O. S.; SIQUEIRA E. C. Uma análise dos transtornos alimentares: anorexia nervosa e bulimia. **Revista Eletrônica Acervo Médico**. 23(2), e12172. 2023.

SILVA, H. G. V.; MAGALHÃES, V. C.; OLIVEIRA, B. A.; ROSA, J. S.; SANTOS, T. T.; MOREIRA, A. B. Características antropométricas e metabólicas em obesos com transtorno alimentar. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 14(3). 2015.

STICE, E.; JOHNSON, S.; TURGON, R. Eating Disorder Prevention. **Psychiatric Clinics of North America**. 42(2), 309–18. 2019.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**. 283(15), 2008–12. 2000.

WELLS, G.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. The newscastle ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. **Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute**, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2011.

YU, Z.; MUEHLEMAN, V. Eating Disorders and Metabolic Diseases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 20(3), 2446. MDPI AG. 2023.

4.2 MANUSTRITO 2

Submetido em 23/12/2023 no THE EUROPEAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Title: Eating disorders and cardiovascular outcomes: a systematic review with meta-analysis

Author names and affiliations:

Cristine Buzanello Donin¹ ORCID 0000-0002-0810-0845

Monica Augusta Mombelli² ORCID 0000-0002-9675-0791

Márcia Rosângela Buzanello³ ORCID 0000-0003-0215-3337

Clenise Maria Reis Capellani dos Santos³ ORCID 0000-0002-4998-7753

Cassia Cristina Paes de Almeida¹ ORCID 0000-0003-4966-0053

Rogério da Luz¹ ORCID 0000-0002-8788-0885

Miguel Morita Fernandes da Silva¹ ORCID 0000-0002-0095-9049

¹Universidade Federal do Paraná (UFPR)

²Universidade Federal da Integração Latinoamericana (UNILA)

³Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Corresponding author: Cristine Buzanello Donin

E-mail: crisbuzanello@hotmail.com

ABSTRACT

RESUMO ESTRUTURADO

Justificativa e objetivo: Realizar uma revisão da literatura para avaliar a associação entre transtornos alimentares (TA), desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas.

Métodos: Foram incluídos estudos observacionais que apresentaram uma medida de associação entre mortalidade (ou desfechos cardíacos) e DEs em pacientes adultos ou adolescentes. Foram consultadas as bases de dados PubMed, Web of Science, EMBASE, Livivo, Scopus, PsycINFO e Lilacs. O efeito aleatório foi adotado para agrupar os achados dos estudos primários na metanálise utilizando o Hazzard Ratio (HR) como medida de associação.

Resultados: A metanálise com 50.263 pacientes com DE mostrou maior risco de mortalidade por todas as causas nos pacientes em comparação aos controles. O risco associado de morte por todas as causas foi maior com anorexia (AN) em comparação com outros TA (AN: HR 5,38; IC95% 4,42 a 6,56; DE compulsiva: HR 2,48; IC95% 1,13 a 5,46; bulimia: HR 2,21; IC95% 1,70 a 2,87). Além disso, um estudo demonstrou uma associação entre bulimia e um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares (HR 4,25; IC95% 2,98 a 6,07) e outro estudo mostrou um risco maior de eventos cardiovasculares em pessoas com bulimia do que em controles saudáveis (HR 1,4; IC95% 0,7 a 2,8). Finalmente, um maior risco de eventos cardiovasculares em pessoas com AN (HR 10,4; IC95% 2,6 a 41,6) foi demonstrado em um estudo, quando comparado a controles saudáveis.

Conclusões: Existe uma associação entre TA e mortalidade por todas as causas, sendo a AN associada ao maior risco, seguida por DE compulsiva e bulimia.

Palavras-chave: Anorexia nervosa. Bulimia nervosa. Transtorno de compulsão alimentar. Risco cardíaco, Morte.

INTRODUÇÃO

Os transtornos alimentares (TA) são doenças psiquiátricas e caracterizam-se por condutas alimentares desordenadas na qual atitude do ser humano em relação ao peso e a percepção da forma corporal são perturbadas^{1,2}. Em 2023, com a atualização da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais (DSM-V TR), os tipos de TA foram definidas como: anorexia nervosa

(AN), bulimia nervosa (BN) e transtorno de compulsão alimentar (TCA), pica, transtorno de ruminação, transtorno de ingestão alimentar esquiva / restritiva³.

Entre os transtornos alimentares mais importantes e mais frequentes estão AN, a BN e o TCA³⁻⁵. De etiologia multifatorial que interagem entre si^{3,4} no curso da doença, os TAs podem ser fatais e estão relacionadas a maior risco de morte^{6,7}.

Apesar da complexidade de interação de todos os dados de prevalência de TAs, os estudos mais recentes confirmam que os TAs são altamente prevalentes em todo mundo⁸. Aproximadamente 70 milhões de indivíduos em todo o mundo sofrem de TAs⁹.

O TCA é uma condição marcada por episódios de compulsão alimentar (ECA), sem mecanismo de purga^{4,10}, esses episódios devem ocorrer todas as semanas durante três meses¹¹. Já na BN os episódios de ECA estão presentes seguidos de purgação^{12,13}. Na AN ocorre baixo peso, desnutrição com ou sem episódios de ECA e purgação com medo extremo de engordar.

A AN possui a maior taxa de mortalidade entre os TAs, sendo as complicações cardíacas responsáveis por até 30% dessas mortes. Embora sejam frequentes e relacionadas ao pior prognóstico, a etiologia e a patogênese das complicações cardíacas são incertas^{14,15}.

O sistema cardiovascular é particularmente afetado devido à condição de baixo peso e desnutrição associada à AN^{16,17}, com efeito nas alterações estruturais e funcionais, resultando em mudanças da frequência e do ritmo cardíaco, alterações hemodinâmicas e anormalidades vasculares periféricas¹⁸. Estas modificações decorrem de uma resposta adaptativa do corpo à diminuição da taxa metabólica e má nutrição¹⁹.

Por outro lado, a AN não parece conferir risco excessivo para síndrome metabólica pois alguns componentes como a obesidade não estão presentes nessa população e ainda fatores genéticos apresentam correlação positiva para minimizar essa relação^{20,21}. Em 2017 foi conduzido um estudo²² de associação genômica sobre anorexia nervosa em que fatores genéticos podem influenciar não apenas o desenvolvimento da anorexia nervosa em si, mas também podem contribuir para a redução do risco de componentes da síndrome metabólica através de vias independentes do peso corporal e lipoproteína de alta densidade (HDL). Após ajuste para o IMC, as correlações observadas com menor insulina em jejum, resistência à insulina e maior colesterol HDL²².

Contudo a AN está associada a níveis elevados de marcadores inflamatórios, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α)²³. A inflamação, conforme indicada por estes marcadores, pode ter um efeito prejudicial no tecido cardíaco²⁴, e acredita-se que contribua para um aumento do risco cardiovascular entre indivíduos com AN¹⁶.

Embora seja previsto que as complicações cardíacas relacionadas ao baixo peso e subnutrição, decorrentes da AN sejam revertidos com a estabilização nutricional e recuperação do peso¹⁶, outro estudo²⁵ revelou que mesmo em pacientes recuperados da AN, as adaptações corporais em resposta a desnutrição pregressa, têm consequências a longo prazo para a saúde cardiovascular, como o aumento da rigidez da artéria carótida, redução da rigidez aórtica, hiperatividade vagal e disfunção endotelial²⁵.

A BN é caracterizada por episódios recorrentes de compulsão alimentar representada por comer uma quantidade de alimentos superior ao que a maioria das pessoas comeria no mesmo tempo.

O comportamento de purga pode levar a complicações cardiovasculares secundárias aos desequilíbrios eletrolíticos, de maneira semelhante à AN^{17,26}. Ao contrário da AN, o comportamento alimentar desordenado na BN, está relacionado ao aumento de peso e piora dos fatores de risco que compõe a síndrome metabólica.

O TCA é uma condição marcada por episódios de compulsão alimentar, e pelo ato de comer tão veloz seguido da sensação de vergonha e nojo sem mecanismo de purga^{4,10}. No TCA, estes episódios devem ocorrer todas as semanas durante três meses¹¹. No TCA, habitualmente ocorre o aumento de peso, sendo a obesidade uma comorbidade comum¹¹. Como consequência, há um aumento do risco de diabetes tipo2, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica no TCA^{11,27,28}.

Apesar da associação dos transtornos alimentares com um perfil metabólico desfavorável, é incerto se isto resulta em um maior risco de desfechos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, morte por causas cardiovasculares ou por todas as causas. Portanto, nós realizamos uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a associação entre os transtornos alimentares e os desfechos de infarto do miocárdio, morte por causas cardiovasculares e mortalidade por todas as causas.

MÉTODO

Visando atender aos objetivos do estudo, foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise, de estudos observacionais. A revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) e encontra-se reportada de acordo com a declaração “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA), cujo checklist pode ser visualizado em anexo (ANEXO 1).

O protocolo do estudo foi previamente registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO Protocolo CRD 42022358832).

Para serem considerados elegíveis para a presente revisão, os estudos deveriam apresentar uma medida de associação (*hazard ratio* - HR ou *standardized mortality ratio* - SMR) entre mortalidade e TAs em pacientes adultos ou adolescentes. O acrônimo “PECOS” foi utilizado para delimitar os critérios de elegibilidade. Sendo assim:

P = Participantes: adolescentes ou adultos (idade entre 13 e 60 anos)

E = Exposição: presença de transtorno alimentar (AN, BN ou TCA) com diagnóstico a partir dos critérios CID-10 ou *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* III, IV ou V (DSM-III, DSM-IV e DSM-5) (grupo exposto)

C = Comparador: pessoas sem transtornos alimentares (grupo não exposto)

O = *Outcome* (desfecho): infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas ou risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares

S = Tipo de estudo: estudos de coorte ou estudos observacionais.

Foram excluídos estudos duplicados obtidos nas diferentes fontes de artigos, estudos com grupo comparador composto por pessoas com diagnóstico de TAs, bem como aqueles sem medidas de associação entre TAs e mortalidade ou sem os dados brutos de número de mortes em cada grupo.

As bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *EMBASE*, *Livivo*, *Scopus*, *PsycINFO* e *Lilacs* foram consultadas em janeiro de 2022 usando estratégias de busca elaborada com termos MESH e Descritores em Ciências da Saúde (DECs). As estratégias de busca completas usadas em cada base de dados podem ser visualizadas no material suplementar. Além disso, foi realizada uma busca por literatura cinzenta no *Google Scholar*, *Open Grey* e *Proquest*. Para as buscas não houve limitação quanto à data de publicação, nem quanto à língua em que os estudos foram publicados.

A organização das referências foi realizada por meio dos softwares *EndNote Web* e *Rayyan QCRI* (*Qatar Computing Research Institute*). Primeiramente, as referências dos artigos foram importadas das bases de dados para o gerenciador de referências *Endnote Web* para remoção de duplicatas, de forma automática e, depois, manualmente. Em seguida a biblioteca resultante foi exportada para o *Rayyan*, *software* no qual foi realizada uma revisão adicional da remoção de duplicatas, pela primeira revisora (C.B.D.).

O processo de seleção foi realizado em duas fases. A fase um de seleção dos estudos, foi conduzida por meio da leitura de títulos e resumos, segundo os critérios de elegibilidade. Essa fase foi conduzida de forma independente e cegada por duas revisoras. Os desacordos foram resolvidos com a participação de um terceiro revisor.

Os estudos elegíveis e aqueles em que houve dúvida quanto à elegibilidade completa, foram levados para a segunda fase de seleção, na qual os estudos foram lidos na íntegra pelas revisoras de forma cegada e independentes, em busca da confirmação da elegibilidade. Assim como na primeira fase, desacordos foram resolvidos com a participação do terceiro revisor. Os estudos excluídos na fase dois de seleção foram registrados e estão disponíveis no material suplementar, constando autores, ano de publicação e motivo da exclusão.

A extração dos dados foi realizada pelos mesmos pesquisadores, mediante uso de um formulário padronizado. Foram coletados dados relativos às características dos estudos (autores, ano de publicação, país de origem, delineamento e duração do acompanhamento), dados dos participantes (tamanho da amostra em cada grupo, sexo, idade e tipo de transtorno alimentar apresentado no grupo exposto) e dados relativos aos desfechos (número de eventos, HR e/ou SMR seus respectivos limites inferiores e superiores do intervalo de confiança 95%).

A avaliação do risco de viés foi conduzida por outras duas revisoras, de forma independente e cegada. Discordâncias foram resolvidas por consenso. O instrumento escolhido para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi a *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies*³¹, contemplando os seguintes domínios: seleção dos pacientes (generalização e aplicabilidade), comparabilidade dos grupos no estudo e métodos para avaliação dos desfechos.

A análise dos dados foi realizada adotando-se os valores de HR e/ou SMR seus respectivos limites superiores e inferiores do intervalo de confiança 95%. A metanálise foi conduzida usando-se o método de efeitos aleatórios. A análise do viés de publicação foi realizada por meio de inspeção do *funnel plot* e confirmada pelo teste de Egger. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio dos testes Q de Cochrane e de Inconsistência I². Valores de I² superiores a 50% foram considerados indicativos de elevada heterogeneidade entre os estudos³². Análises de subgrupos foram realizadas, visando explorar a heterogeneidade encontrada, separando os estudos de acordo com o tipo de TA dos

pacientes. Sendo assim foram realizadas análises de associação entre AN, BN e TCA e mortalidade por todas as causas, de forma individual. O software utilizado foi *Stata* versão 18.

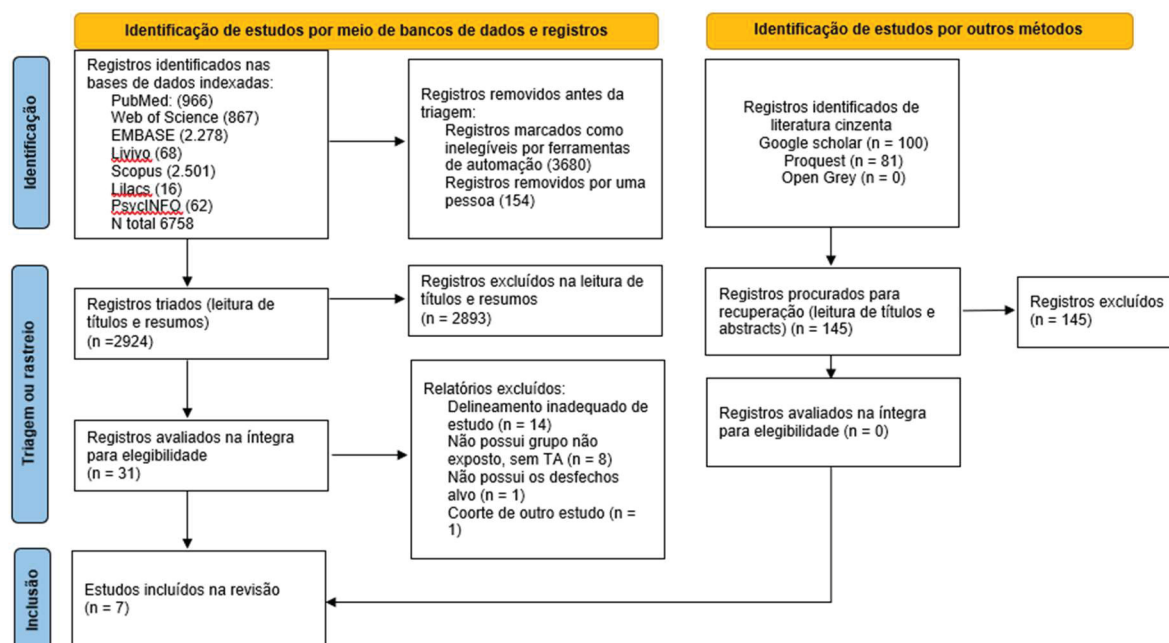
RESULTADOS

Dos 6758 estudos identificados nas fontes de buscas, sete³³⁻³⁹ atenderam aos critérios de elegibilidade, compreendendo 956.526 participantes (50.263 pacientes com TAs e 919.866 controles), e foram incluídos na presente revisão sistemática. Os detalhes quantitativos referentes ao processo completo de seleção dos estudos estão apresentados no fluxograma de seleção dos estudos (Figura 1).

Todos os estudos apresentaram valores de HR para mortalidade por todas as causas e dois destes trabalhos^{33,34} apresentaram adicionalmente valores de SMR para mortalidade por todas as causas. Apenas um estudo³⁵ apresentou resultados de HR para risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (infarto do miocárdio, outra doença cardíaca isquêmica, desordem de condução, doença vascular pulmonar, doença cerebrovascular, aterosclerose, outras doenças cardiovasculares). Outros dois estudos^{36,37} relataram valores de HR para risco de eventos cardiovasculares e TAs e nenhum estudo relatou a associação de TAs com morte por causas cardiovasculares.

Todos os estudos classificaram-se como estudos de coorte e, exceto um trabalho³⁴ que se apresentou com o delineamento observacional epidemiológico, mas faz o acompanhamento de duas coortes (uma exposta e outra não exposta), como é característico de estudos de delineamento de coorte. O tempo médio de acompanhamento variou de 12³⁵ a 16³⁸ anos entre os estudos (Quadro 1).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: dados da pesquisa (2023)

O resultado da análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos na presente revisão pode ser visualizado no Quadro 1. Os escores totais variaram de 7 a 8, dessa forma, classificando todos os estudos como forte qualidade e baixo risco de viés metodológico³¹.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise.

Auto r/ Ano/ País	Delin eame nto do Estud o	Tipo de tran stor no alimen tar (TA) , n	Instr umen to de classi ficaç ão/ diagn óstico do TA	Grupo contro le, n	Desfe cho avali ado	Tem po de segu imen to	Me dida de asso ciaç ão adot ada	Métod o de Ajuste ou Parea mento	Resul tados	Comen tários releva ntes
Tith et al., 2019³⁵ Canadá	Coort e	818 mulh eres com buli mia nerv osa	ICD- 10	41589 1 mulher es grávid as interna das por compli cações na gestaç ão	Morbi dade cardio vascul ar e morta lidade por todas as causa s	12 anos	<i>Haz ard Rati o (HR)</i>	Ajuste por idade da primei ra admiss ão, comor bidade s pré- existen tes, privaç ão socioe conôm ica, ruralid ade e períod o.	<u>Morbi dade cardio vascul ar</u> : 4,25 (IC 95% 2,98 a 6,07) <u>Morta lidade por todas as causas</u> : 4,72 (IC 95% 2,05 a 10,84) Risco de doenç a cardio vascul ar: 4,25 (IC 95% 2,98 a 6,07)	Das 818 mulher es com bulimia , 47 desenv olveram doença s cardiovascular es e 16 morrer am durante o acompanham ento de 12 anos.

John et al., 2021³ País de Gales	Coorte	7462 pacientes com transtornos alimentares	ICD-10	76841 pessoas com registro de automutilação pertencentes à mesma coorte.	Mortalidade por causas naturais	13 anos	SMR e HR	Ajuste por idade, gênero e privação.	SMR = 1,2 (IC 95% 1,0 a 1,4) HR = 3,9 (IC 95% 3,3 a 4,7)	Para o cálculo do SMR a população total do estudo (aqueles com e sem registro de automutilação ou transtornos alimentares) foi usada como grupo de referência.
Nielsen & Vilmann, 2021⁴ Dinamarca	Observacional epidemiológico	22633 pacientes (21325 mulheres e 1308 homens) com transtornos alimentares anorexia nervosa,	ICD-8 ou ICD-10	90486 pessoas dinamarquesas sem transtorno alimentar (4 pessoas pareadas por sexo, idade e local de residência, para cada pessoa	Mortalidade por todas as causas e mortalidade por suicídio.	15 anos	SMR e HR	Pareamento por idade, sexo e local de residência	<u>Mortalidade por todas as causas</u> Anorexia: SMR Mulheres 3,38 (IC 95% 3,05 a 3,70) SMR Homens 3,56 (IC 95%	Para o cálculo do SMR o grupo controle do estudo (pessoas sem transtornos alimentares) foi usado para determinar a frequência de mortes

		bulimia nervosa, com compulsão e transtorno alimentar não específico).		com o transtorno).					2,48 a 3,95) HR Mulheres 4,8 (IC 95% 4,15 a 5,60) HR Homens 7,1 (IC 95% 4,17 a 12,1) Bulimia: SMR Mulheres 1,78 (IC 95% 1,39 a 2,27) SMR Homens 2,6 (IC 95% 0,96 a 5,7) HR Mulheres 2,02 (IC 95% 1,50 a 2,70) HR Homens 2,75 (IC 95% 0,96 a 7,90)	esperadas.
--	--	--	--	--------------------	--	--	--	--	---	------------

									Compulsão: SMR Mulheres 2,27 (IC 95% 1,27 a 3,75) SMR Homens 3,09 (IC 95% 0,37 a 11,16) HR Mulheres 2,17 (IC95% 1,14 a 4,10) HR Homens 17,75 (IC95% 1,60 a 195) Transtorno alimentar não específico: SMR Mulheres 3,65 (IC 95% 3,15 a	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

									4,22) SMR Home ns 4,3 (IC 95% 3,01 a 6,07) HR Mulhe res: 6,80 (IC 95% 5,50 a 8,20) HR Home ns 11,3 (IC 95% 6,60 a 19,3) <u>Morta</u> <u>lidade</u> <u>por</u> <u>suicídi</u> <u>o</u> SMR Anore xia: 11.0 (IC 95% 7,76 a 15,2) SMR Bulim ia: 7,2 (IC 95% 4,2 a 11,5) SMR Comp ulsão:	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									3,9 (IC 95% 0,1 a 21,8)	
									SMR Transtorno alimentar não específico: 12,6 (IC 95% 7,6 a 19,7)	
Suokas et al., 2013³⁹ Finlândia	Coorte	2342 pacientes com transtornos alimentares, sendo: anorexia nervosa (n=911), bulimia nervosa (n=1260) e transtorno de compulsão	ICD-10, DSM-IV e DSM-5	4 pessoas finlandesas, sem transtorno alimentar pareadas por sexo, idade e local de residência, para cada pessoa com transtorno.	Mortalidade por todas as causas, mortalidade por causas externas e mortalidade por suicídio.	15 anos	Hazard Ratio (HR)	Pareamento por idade, sexo e local de residência.	<u>Mortalidade por todas as causas</u> Anorexia: 6,51 (IC 95% 3,46 a 12,26) Bulimia: 2,97 (IC 95% 1,90 a 4,65) Transtorno de compulsão alimentar: 1,77 (IC 95%	Das 911 pessoas com AN, 24 morreram durante o acompanhamento de 15 anos; e das 1.260 pessoas com BN, 33 morreram durante o acompanhamento de 15 anos; e das 171 pessoas com

		alimentar (n=171).							0,60 a 5,27) <u>Mortalidade por causas externas</u> Anorexia: 3,61 (IC 95% 1,39 a 9,38) Bulimia: 4,52 (IC 95% 2,34 a 8,74) Transtorno de compulsão alimentar: 4,00 (IC 95% 0,25 a 64,09) <u>Mortalidade por suicídio</u> ou Anorexia: 5,07 (IC 95% 1,37 a 18,84) Bulimia: 6,07 (IC	TCAP, 4 morreram durante o acompanhamento de 15 anos.
--	--	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	---

									95% 2,47 a 14,89) Transt orno de comp ulsão alime ntar: sem dados de suicídi o dispon íveis no grupo contro le.	
Fred erick sen <i>et al.</i>, 2018^{3 6} Dina marc a	Coort e	702 mulh eres com buli mia nerv osa	DSM -5	7020 pessoa s dinam arques as paread as por idade e sexo (10 pessoa s sem TAs para cada pessoa com TA incluíd a no estudo).	Morta lidade por todas as causa s e event o cardio vascu lar (um comp osto de sínco pe, taquic ardia ventri cular, parad a cardí a e parad a cardí a	10 anos	<i>Haz ard Rati o (HR)</i>	Parea mento por idade e sexo	<u>Morta lidade por todas as causas</u> : 1,7 (IC 95% 0,7 a 4,3) <u>Event o cardio vascul ar</u> : 1,4 (IC 95% 0,7 a 2,8)	Das 702 mulher es com bulimia , 5 morrer am durante o acomp anham ento de 10 anos e 9 apresen taram eventos cardiov ascular es.

					ca aborta da)					
Fred erick sen <i>et al.</i>, 2018³⁷ Dina marc a	Coort e	560 mulh eres com anor exia nerv osa	DSM -5	5600 pessoa s dinam arques as paread as por idade e sexo (10 pessoa s sem TAs para cada pessoa com TA incluíd a no estudo).	Morta lidade por todas as causa s e event o cardio vascu lar (um comp osto de sínco pe, taquic ardia ventri cular, parad a cardí a e parad a cardí a aborta da)	10 anos	<i>Haz ard Rati o (HR)</i>	Parea mento por idade e sexo	<u>Morta lidade por todas as causas</u> : 11,2 (IC 95% 5,1 a 24,5) <u>Event o cardio vascul ar</u> : 10,4 (IC 95% 2,6 a 41,6)	Das 560 mulher es com anorexi a, 13 morrer am durante o acompanham ento de 10 anos e 4 apresentaram eventos cardiovascular es.
Tsen g <i>et al.</i>, 2023³⁸ Taiwan	Coort e	2143 pessoas com anorexia nervosa e 13590 pessoas com bulimia	ICD- 9 e ICD- 10	42860 pessoas pareadas por sexo, idade, nível socioeconômico e urbanização, sendo 20	Morta lidade por todas as causas	16 an	<i>Haz ard Rati o (HR)</i>	Parea mento por sexo, idade, nível socioeconômico e urbanização.	<u>Morta lidade por todas as causas</u> : Anorexia: 4,78 (IC 95% 3,85 a 5,93)	Das 2143 pessoas com anorexia, 101 morreram durante o acompanham ento de 16 anos; e

		nervosa		para cada paciente com anorexia					Bulimia: 1,74 (IC95 % 1,56 a 1,94)	das 13590 pessoas com bulimia, 343 morreram durante o acompanhamento de 16 anos.
				271800 pessoas pareadas por sexo, idade, nível socioeconômico e urbanização, sendo 20 para cada paciente com bulimia						

Quadro 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos - Newcastle-Ottawa-coorte³¹.

Estudos de coorte analisados	Seleção				Comparabilidade da coorte		Desfecho	
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta selecionada da mesma comunidade	Determinação da exposição	Desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Controles do estudo	Controles do estudo para qualquer fator adicional	Determinação do desfecho	Seguimento suficiente e parâmetros de ocorrência do desfecho
Tith <i>et al.</i> (2019) ³⁵	*	*	*	*	*	*	*	*
John <i>et al.</i> (2021) ³³	*	*	*	*	*	*	*	*
Nielsen & Vilmar (2021) ³⁴	*	*	*	*	*	*	*	*
Suokas <i>et al.</i> (2013) ³⁹	*	*	*	*	—	*	*	*
Frederiksen <i>et al.</i> (2018) ³⁶	*	*	*	*	*	*	*	*
Frederiksen <i>et al.</i> (a) (2018) ³⁷	*	*	*	*	*	*	*	*
Tseng <i>et al.</i> (2023) ³⁸	*	*	*	*	*	*	*	*

Legenda: Como interpretar: Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; evidência conflitante - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

Estudo realizado no País de Gales³⁷ avaliando 7.462 pacientes com TA em comparação com 7.681 pessoas sem TA com histórico de automutilação, com tempo de acompanhamento de 13 anos, mostrou maior risco de mortalidade por causas naturais em pacientes com TA (HR : 3,9; IC95%: 3,3 a 4,7; Este estudo não foi incluído na metanálise porque agrupou todos os tipos de TA da amostra, sem apresentar resultados separados para AN, BN e TCAP.

O resultado da meta-análise, combinando dados de 12.759 pacientes com AN, mostrou um aumento de mais de cinco vezes no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com AN (HR: 5,38; IC 95%: 4,42 a 6,56; I² : 41,47%) em comparação aos seus controles sem TA (Figura 2).

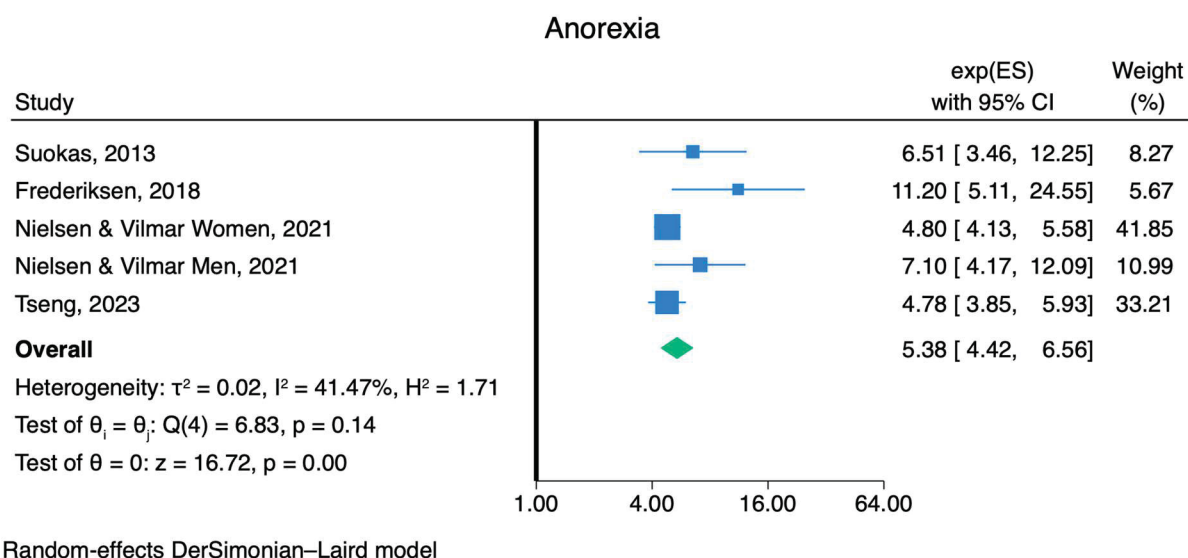


Figura 2 - Associação entre transtorno alimentar de anorexia e mortalidade por todas as causas.

Em relação à BN, a metanálise que combinou dados de 22.645 pacientes com BN mostrou um aumento de mais de duas vezes no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com BN (HR: 2,21; IC95%: 1,70 a 2,87; I^2 : 55,73%) em comparação aos seus controles sem TA (Figura 3).

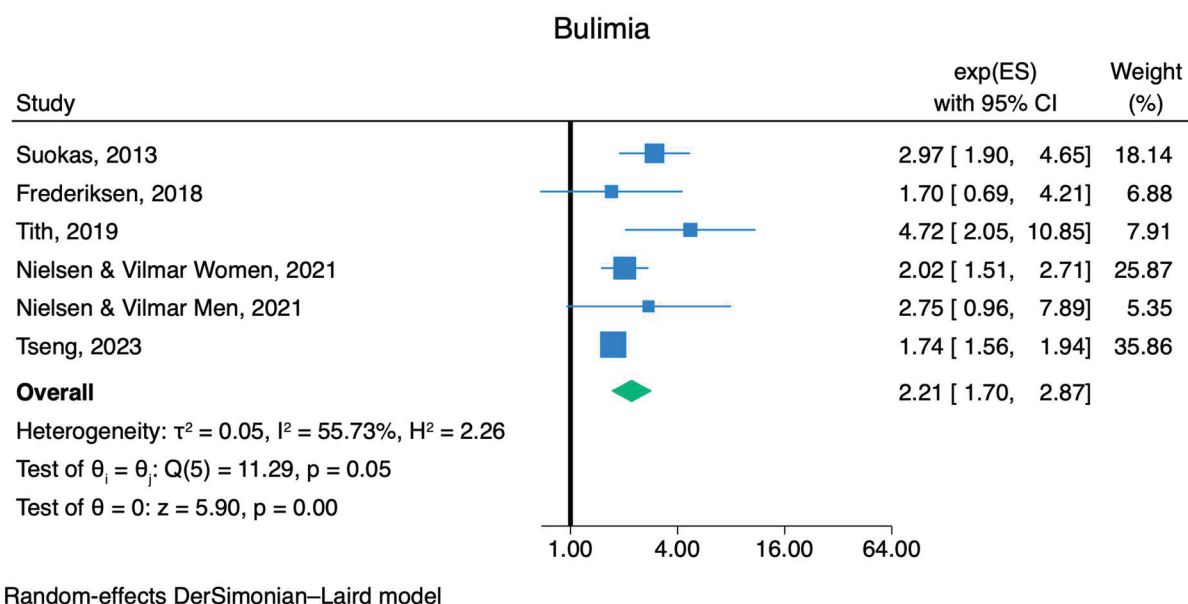


Figura 3 - Associação entre transtorno alimentar bulimia e mortalidade por todas as causas.

Da mesma forma, a metanálise combinando dados de 5.507 pacientes com TCA mostrou um aumento de mais de duas vezes no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com

TCA (HR: 2,48; IC95%: 1,13 a 5,46; I²: 34,13%) em comparação aos seus controles sem TA (Figura 4).

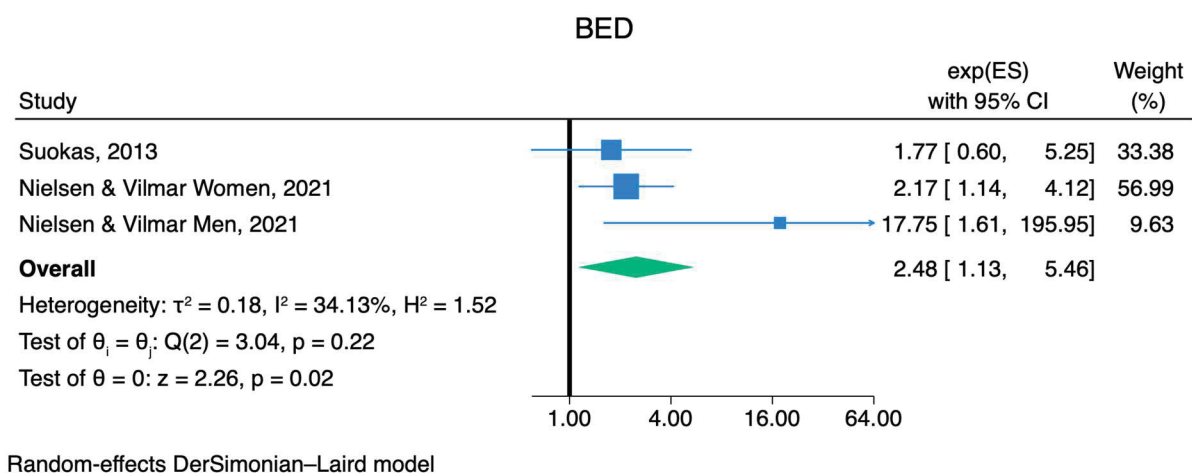


Figura 4 - Associação entre transtorno da compulsão alimentar periódica e mortalidade por todas as causas.

DISCUSSÃO

Por meio de uma revisão sistemática com metanálises, este estudo avaliou a associação entre DE e desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Entre os principais achados deste estudo estava um risco aumentado de mortalidade por todas as causas em pacientes com DE quando comparados a controles saudáveis, independentemente do tipo de TA. Essa associação foi mais significativa na AN, que aumentou o risco de morte em 5,38 vezes. Nenhum dos estudos incluídos relatou o risco de acordo com a causa da morte, impossibilitando avaliar o risco de TA com mortes por causas cardiovasculares. Apesar da falta de artigos elegíveis para a revisão sistemática abordando TA com mortalidade por desfechos cardiovasculares, um estudo³⁹ mostrou risco 4,5 vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares em geral em pacientes com BN do que seus pares sem TA. Dois outros estudos^{40,41} relataram um risco maior de eventos cardiovasculares em pessoas com BN (1,4 vezes maior) e em pessoas com AN (10,4 vezes maior) do que em seus pares saudáveis de controle. Os achados do presente estudo confirmam as hipóteses dos pesquisadores que acreditavam haver associação entre TA e mortalidade por todas as causas, bem como com risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e eventos cardiovasculares.

De acordo com os resultados da meta-análise deste estudo, as pessoas com AN têm cinco vezes mais probabilidade de morrer por todas as causas do que as pessoas sem TA. Segundo

estudo de revisão²⁸ uma das prováveis causas dessa alta probabilidade poderia ser a desnutrição, resultando em morte súbita, e outra possibilidade poderia ser a hipocalemia em pacientes que purgavam, bem como a hipoglicemia, que poderiam ser fatores explicativos para morte súbita cardíaca em pacientes com um.

Para complementar, num estudo de acompanhamento⁴⁴ incluindo 370 pacientes com AN entre 2012 e 2020, foram observadas 35 mortes e 80% dos pacientes já apresentavam condições médicas específicas (as mais frequentes foram cardiovasculares, metabólicas e gastrointestinais). Entre as causas de morte documentadas, 60% dos pacientes estavam desnutridos, 29% morreram de infecções, 29% tinham doenças metabólicas significativas, 26% tinham doenças cardiovasculares e 23% tinham doenças gastrointestinais. Neste estudo não foi possível concluir sobre os motivos dos óbitos nesta população devido à escassez de informações nos estudos incluídos.

Com prevalência semelhante à detectada na presente revisão, uma meta-análise³² realizada por americanos utilizando estudos revisados por pares publicados entre 1996 e 2010 estimou que pacientes com AN tinham 5,2 vezes mais probabilidade de morrer prematuramente por qualquer causa e 18,1 vezes mais probabilidade de morrer prematuramente por qualquer causa. probabilidade de morrer por suicídio do que a população feminina em geral (sem DE). Utilizando análise de metarregressão, o estudo identificou que o risco de mortalidade é maior em idosos, no sexo feminino e que o critério diagnóstico também tem impacto no risco. Dos estudos incluídos nesta revisão, apenas um³⁸ forneceu dados sobre as associações entre TA e mortalidade por todas as causas, separando os pacientes por sexo, e os achados estão de acordo com os da meta-análise supracitada³², que mostrou maior risco de morte em homens com TA do que em mulheres, independentemente do TA em questão. Contudo, recomenda-se cautela ao comparar nossos achados com o estudo supracitado³², considerando diferenças nos cuidados metodológicos na condução dos estudos que podem afetar a qualidade dos resultados. Considerando o critério diagnóstico como ponto relevante para verificar adequadamente a associação entre DE e mortalidade, o presente estudo teve o cuidado metodológico de incluir apenas estudos primários que adotassem a CID-10 ou DSM (III, IV ou V) para o diagnóstico de DE, enquanto a revisão³² incluiu pessoas com AN independentemente do critério diagnóstico (incluindo estudos com critérios diagnósticos desconhecidos). Além disso, a meta-análise citada³² mistura diferentes abordagens de estudo, incluindo estudos retrospectivos e prospectivos em suas análises, enquanto nossas análises foram conduzidas utilizando apenas estudos de coorte.

Outra metanálise³¹ relatou taxas de mortalidade em pacientes com TA, apresentando taxas de mortalidade significativamente maiores para AN do que para BN, o que corrobora este estudo, apesar das diferenças no desenho dos estudos incluídos nas metanálises. O presente estudo foi metodologicamente rigoroso ao incluir apenas estudos de coorte, enquanto a meta-análise³¹ supracitada considerou elegível qualquer desenho de estudo prospectivo que realizasse monitoramento longitudinal de pacientes com TA. Além dessa importante questão metodológica, a citada meta-análise³¹ incluiu estudos com pessoas com AN ou BN, independentemente dos critérios diagnósticos utilizados, o que pode gerar fatores de confusão na composição dos grupos expostos aos TA e, conseqüentemente, influenciar os resultados obtido.

Analisando as duas meta-análises^{32,31} disponíveis na literatura até o momento sobre o tema, é possível observar que: (1) ambas apresentam resultados de dados desatualizados

CONCLUSÃO

A partir dos resultados do presente estudo é possível concluir que existe uma associação entre os TAs e mortalidade por todas as causas, estando a AN associada ao maior risco, seguido do TCA e da BN. No entanto, não foram encontrados estudos elegíveis que tenham avaliado a relação entre TAs e morte por causas cardiovasculares, permanecendo essa lacuna na literatura.

Evidenciou-se, na presente revisão, uma associação entre BN e risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em geral bem como de ocorrência de eventos cardiovasculares do que em controles saudáveis. De forma similar, um maior risco de eventos cardiovasculares em pessoas com AN foi demonstrado, quando comparados a controles saudáveis.

ETHICAL CONSIDERATIONS

O protocolo do estudo foi previamente registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (Protocolo PROSPERO CRD 42022358832).

FUNDING

Esta pesquisa foi apoiada pela Coordenação de Financiamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio de bolsa de mestrado do primeiro autor.

CONFLICT OF INTEREST

Nenhum.

REFERÊNCIAS

1. ERZEGOVESI, S.; BELLODI, L. Eating disorders. **CNS Spectr.** 21(4):304–309. 2016.
2. TREASURE, J.; DUARTE, T. A.; SCHMIDT, U. Eating disorders. **Lancet.** 395(10227):899–911. 2020.

3. ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA – APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5 TR**. 5ed. Porto Alegre: Artmed; 2023.
4. RATKOVIĆ, D.; KNEŽEVIĆ, V.; DICKOV, A.; FEDRIGOLLI, E.; ČOMIĆ, M. Comparison of binge-eating disorder and food addiction. **J Int Med Res.**; 51(4). 2023.
5. BARBOSA, B. S.; SILVA, C. O.; ALBÉFARO, K. P. A.; POZZER, M.; PLACIDES, N. S.; BERGO, P. A. Associação de percepção corporal e desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes. **Rev Bras Revisão Saúde.**;6(5):24710–6. 2023.
6. FAYSSOIL, A.; MELCHIOR, J. C.; HANACHI, M. Heart and anorexia nervosa. **Heart Fail Rev.**; 26(1): 65-70. 2021.
7. GIBSON, D.; WORKMAN, C.; MEHLER, P. S. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. **Psychiatr Clin North Am.**; 42(2):263-274. 2019.
8. GALMICHE, M.; DÉCHELOTTE, P.; LAMBERT, G.; TAVOLACCI, M. P. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. **Am J Clin Nutr.**; 109(5):1402–1413. 2019.
9. SARDAR, M. R.; GREWAY, A.; DEANGELIS, M.; TYSKO, E. O.; LEHMANN, S.; WOHLSTEFTER, M. Cardiovascular Impact of Eating Disorders in Adults: A Single Center Experience and Literature Review. **Heart Views.** 16(3): 88–92. 2015.
10. AGÜERA, Z.; LOZANO-MADRID, M.; MALLORQUÍ-BAGUÉ, N.; JIMÉNEZ-MURCIA, S.; MENCHÓN, J. M.; FERNÁNDEZ-ARANDA, F. A review of binge eating disorder and obesity. **Neuropsychiatr.** 35(2):57–67. 2021.
11. IQBAL, A.; REHMAN, A. **Binge Eating Disorder**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551700/>
12. CASTILLO, M.; WEISELBERG, E. Bulimia nervosa/Purging disorder. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.** 47(4):85–94. 2017.
13. HARRINGTON, B. C.; JIMERSON, M.; JIMERSON, D. C. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. **Am Fam Physician.** 91(1):85–94. 2015.
14. FACCHINI, M.; SALA, L.; Malfatto, G.; BRAGATO, R.; REDAELLI, G.; INVITTI, C. Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. **Int J Cardiol.** 106:170-176. 2006.
15. SPAULDING-BARCLAY, M. A.; STERN, J.; MEHLER, P. S. Cardiac changes in anorexia nervosa. **Cardiol Young.** 26(4):623–628. 2016.
16. PILARSKA, I.; GRABSKA, K. Cardiovascular complications in children and adolescents with anorexia. **Pediatr Pol.** 97(4):337-42. 2022.
17. FRIARS, D.; WALSH, O.; MCNICHOLAS, F. Assessment and management of cardiovascular complications in eating disorders. **J Eat Disord.** 1(1):13. 2023.
18. SACHS, K. V.; HARNKE, B.; MEHLER, P. S.; KRANTZ, M. J. Complicações cardiovasculares da anorexia nervosa: uma revisão sistemática. **Int J Eat Disord.** 49(3):238-48. 2015.
19. SHARP, C.; FREEMAN, C. The Medical Complications of Anorexia Nervosa. **Br J Psychiatry.** 162(4):452-62. 1993.
20. HUDSON, J. I.; JAVARAS, K. N.; POPE, H. G. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. **Psychiatric Ann.** 50(8):346-50. 2020.
21. HUSSAIN, A. A.; HÜBEL, C.; HINDBORG, M.; LINDKVIST, E.; KASTRUP, A. M.; YILMAZ, Z. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. **Int J Eat Disord.** 52:611-29. 2019.
22. DUNCAN, L.; YILMAZ, Z.; GASPAR, H.; WALTERS, R.; GOLDSTEIN, J.; ANTTILA, V. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. **Am J Psychiatry.** 174(9):850-58. 2017.
23. MAUNDER, K.; MOLLOY, E.; JENKINS, E.; HAYDEN, J.; ADAMIS, D.; MCNICHOLAS, F. Anorexia Nervosa in vivo cytokine production: a systematic review. **Psychoneuroendocrinology.** 158:106390. 2023.
24. GEOVANNI, G. R.; LIBBY, P. Atherosclerosis and Inflammation: Overview and Updates. **Clin Sci.** 132(12):1243-52. 2018.
25. SPRINGALL, G. A. C.; CAUGHEY, M.; ZANNINO, D.; KYPRIANOU, K.; MYNARD, J. P.; RUDOLPH, S. Long-term cardiovascular consequences of adolescent anorexia nervosa. **Pediatr Res.** 94(4):1457-64. 2023.
26. MEHLER, P. S.; CREWS, C.; WEINER, K. Bulimia: medical complications. **J Womens Health.** 13(6):668-75. 2004.
27. KESKI-RAHKONEN, A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. **Curr Opin Psychiatry.** 34(6):525-31. 2021.

28. SOLMI, F.; MORENO, A. B.; LEWIS, G.; NUNES, M. A.; FONSECA, M. J. M.; GRIEP, R. H. Longitudinal association between binge eating and metabolic syndrome in adults: Findings from the ELSA-Brasil cohort. **Acta Psychiatr Scand.** 144(5):464-74. 2021.
29. HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GOTZSCHE, P. C.; JUNI, P.; MOHER, D.; OXMAN, A. D.; The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ.** 343(2):d5928–d5928. 2011.
30. STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S.; OLKIM, I.; WILLIAMSON, G. D.; RENNIE, D. Meta-analysis of observational studies in epidemiology a proposal for reporting. **JAMA Netw Open.** 283:200812. 2000.
31. WELLS, G. A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2011. Disponível em https://www.ohri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/Oxford.Asp
32. HIGGINS, J.; THOMPSON, S.; DEEKS, J.; ALTMAN, D. Measuring inconsistency in meta-analyses Testing for heterogeneity. **BMJ.** 327(7414):557-60. 2003.
33. JOHN, A.; MARCHANT, A.; DEMMLER, J.; TAN, J.; DELPOZO-BANOS, M. Clinical management and mortality risk in those with eating disorders and self-harm: e-cohort study using the SAIL databank. **B J Psych Open.** 7(2): e67. 2021.
34. NIELSEN, S.; VILMAR, J. W. What can we learn about eating disorder mortality from eating disorder diagnoses at initial assessment? A Danish nationwide register follow-up study using record linkage, encompassing 45 years (1970–2014). **Psychiatr Res.** 303:114091. 2021.
35. TITH, R. M.; PARADIS, G.; POTTER, B. J.; LOW, N.; HEALY-PROFITÓS, J. H. E. S. Association of bulimia nervosa with long-term risk of cardiovascular disease and mortality among women. **JAMA Psychiatry,** 77(1):44-51. 2019.
36. FREDERIKSEN, T. C.; CHRISTIANSEN, M. K.; OSTERGAARD, P. C.; THOMSEN, P. H.; GRAFF, C.; CLAUSEN, L. The QTc interval and risk of cardiac events in bulimia nervosa: A long-term follow-up study. **Int J Eat Disord.** 51(12):1331-38. 2018.
37. FREDERIKSEN, T. C.; CHRISTIANSEN, M. K.; OSTERGAARD, P. C.; THOMSEN, P. H.; GRAFF, C.; CLAUSEN, L. QTc interval and risk of cardiac events in adults with anorexia nervosa: A long-term follow-up study. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 11. 2018.
38. TSENG, M. C. M.; CHIEN, L. N.; TU, C. Y.; LIU, H. Y. Mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A population-based cohort study in Taiwan, 2002–2017. **Int J Eat Disord.** 56(6):1135-44. 2023.
39. SUOKAS, J. T.; SUVISAARI, J. M.; GISSLER, M.; LÖFMAN, R.; LINNA, M. S.; RAEVUORI, A. Mortality in eating disorders: A follow-up study of adult eating disorder patients treated in tertiary care, 1995-2010. **Psychiatr Res.** 210(3):1101-06. 2013.
40. EMBORG, C. Mortality and causes of death in eating disorders in Denmark 1970–1993: A case register study. **Int J Eat Disord.** 25:243-51. 1999.
41. WESTMORELAND, P.; DUFFY, A.; RIENECKE, R.; GRANGE, D. L.; JOINER, T.; MANWARING, J. Causes of death in patients with a history of severe anorexia nervosa. **J Eat Disord.** 10: 200. 2022.
42. KESHAVIAH, A.; EDKINS, K.; HASTINGS, E. R.; KRISHNA, M.; FRANKO, D. L.; HERZOG, D. B. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. **Compr Psychiatry.** 55(8):1773-84. 2014.
43. BUTTON, E. J.; CHADALAVADA, B.; PALMER, R. L. Mortality and predictors of death in a cohort of patients presenting to an eating disorders service. **Int J Eat Disord.** 43(5):387-92. 2010.
44. CRISP, A. H.; CALLENDER, J. S.; HALEK, C.; HSU, L. K. Long-term mortality in anorexia nervosa. A 20-year follow-up of the St George's and Aberdeen cohorts. **Br J Psychiatry.** 161:104-7. 1992.
45. WINKLER, L. A. D.; BILENBERG, N.; HORDER, K.; STOVING, R. K. Does specialization of treatment influence mortality in eating disorders? A comparison of two retrospective cohorts. **Psychiatr Res.** 230(2):165-71. 2015.
46. ARCELUS, J.; MITCHELL, A. J.; WALES, J.; NIELSEN, S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. **Arch General Psychiatry.** 68(7):724-31. 2011.
47. FICHTER, M. M.; NAAB, S.; VODERHOLZER, U.; QUADFLIEG, N. Mortality in males as compared to females treated for an eating disorder: a large prospective controlled study. **Eat Weight Disord.** 26:1627-37. 2020.
48. VIGO, D. E.; CASTRO, M. N.; DÖRPINGHAUS, A.; WEIDEMA, H.; CARDINALI, D. P.; SIRI, L. N. Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders. **World J Biol Psychiatry.** 9(3):183-89. 2008.

49. PANAGIOTOPOULOS, C.; MCCRINDLE, B. W.; HICK, K.; KATZMAN, D. K. Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. **Pediatr.** 05(5): 1100-05. 2000.
50. GUINHUT, M.; GODART, N.; BENADJAUD, M. A.; MELCHIOR, J. C.; HANACHI, M. Five-year mortality of severely malnourished patients with chronic anorexia nervosa admitted to a medical unit. **Acta Psychiatr Scand.** 143:130- 40. 2021.
51. CASIERO, D.; FRISHMAN, W. H. Cardiovascular complications of eating disorders. **Cardiol Rev.** 14(5):227-31. 2006.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Material suplementar 1 - Estratégias de buscas usadas nas bases de dados.

Bases de dados	Setembro/2023	Referências encontradas
PubMed	(((((((("Feeding and Eating Disorders"[Mesh] OR "Feeding and Eating Disorders") OR ("Feeding and Eating Disorders"[Title/Abstract] OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder"[Mesh] OR "Binge-Eating Disorder") OR ("Binge-Eating Disorder"[Title/Abstract] OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa"[Mesh] OR "Anorexia Nervosa") OR ("Anorexia Nervosa"[Title/Abstract] OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"[Mesh] OR "Bulimia Nervosa") OR ("Bulimia Nervosa"[Title/Abstract])) AND (((((((("Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction") OR ("Myocardial Infarction"[Title/Abstract] OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy"	966

	OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death"[Mesh] OR "Death") OR ("Death"[Title/Abstract]) OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death"))	
Web of Science	TÓPICO: (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")) AND TÓPICO: (("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"))	867
Embase	('myocardial infarction'/de OR 'myocardial infarctions' OR 'cardiovascular stroke' OR 'cardiovascular strokes' OR 'myocardial infarct'/de OR 'myocardial infarcts' OR 'heart attack'/de OR 'heart attacks' OR 'stroke'/de OR strokes OR 'cerebrovascular accident'/de OR 'cerebrovascular accidents' OR 'cva'/de OR cvas OR 'cerebrovascular apoplexy' OR 'brain vascular accident'/de OR 'brain vascular accidents' OR 'cerebrovascular stroke' OR 'cerebrovascular strokes' OR 'apoplexy'/de OR 'cerebral stroke'/de OR 'cerebral strokes' OR 'acute stroke'/de OR 'acute strokes' OR 'acute cerebrovascular accident' OR 'acute cerebrovascular accidents' OR 'death'/de OR 'determination of death' OR 'cardiac death'/de) AND ('feeding and eating disorders'/de OR 'eating and feeding disorders' OR 'feeding disorders' OR 'feeding disorder'/de OR 'eating disorders'/de OR 'eating disorder'/de OR 'appetite disorders'/de OR 'appetite disorder'/de OR 'binge-eating disorder'/de OR 'binge eating disorder'/de OR 'binge-eating disorders' OR 'anorexia nervosa'/de OR 'anorexia nervosas' OR 'bulimia nervosa'/de)	2278
Livivo	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	68
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	2501
Lilacs	((("Myocardial Infarction" OR "Ataque do Coração" OR "Infarto del Miocardio" OR "Stroke" OR "Acidente Vascular Cerebral" OR "Accidente Vascular Cerebral" OR	

	"Cardiac Death" OR "Causas de Muerte" OR "Causa da Morte")) AND (("Feeding and Eating Disorders" OR "Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos" OR "Trastornos de Alimentación y de la Ingestión de Alimentos" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Transtorno da Compulsão Alimentar" OR "Trastorno por Atracón" OR "Anorexia" OR "Anorexia nervosa" OR "Anorexia Nerviosa" OR "Bulimia" OR "Bulimia nervosa" OR "Bulimia Nerviosa"))	16
PsycINFO	((abstract: ("Myocardial Infarction") OR abstract: ("Myocardial Infarctions") OR abstract: ("Cardiovascular Stroke") OR abstract: ("Cardiovascular Strokes") OR abstract: ("Myocardial Infarct") OR abstract: ("Myocardial Infarcts") OR abstract: ("Heart Attack") OR abstract: ("Heart Attacks") OR abstract: (Stroke) OR abstract: (Strokes) OR abstract: ("Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (CVA) OR abstract: (CVAs) OR abstract: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR abstract: ("Brain Vascular Accident") OR abstract: ("Brain Vascular Accidents") OR abstract: ("Cerebrovascular Stroke") OR abstract: ("Cerebrovascular Strokes") OR abstract: (Apoplexy) OR abstract: ("Cerebral Stroke") OR abstract: ("Cerebral Strokes") OR abstract: ("Acute Stroke") OR abstract: ("Acute Strokes") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (Death) OR abstract: ("Determination of Death") OR abstract: ("Cardiac Death")) AND (abstract: ("Feeding and Eating Disorders") OR abstract: ("Eating and Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorder") OR abstract: ("Eating Disorders") OR abstract: ("Eating Disorder") OR abstract: ("Appetite Disorders") OR abstract: ("Appetite Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorder") OR abstract: ("Binge Eating Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorders") OR abstract: ("Anorexia Nervosa") OR abstract: ("Anorexia Nervosas") OR abstract: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((title: ("Myocardial Infarction") OR title: ("Myocardial Infarctions") OR title: ("Cardiovascular Stroke") OR title: ("Cardiovascular Strokes") OR title: ("Myocardial Infarct") OR title: ("Myocardial Infarcts") OR title: ("Heart Attack") OR title: ("Heart Attacks") OR title: (Stroke) OR title: (Strokes) OR title: ("Cerebrovascular Accident") OR title: ("Cerebrovascular Accidents") OR title: (CVA) OR title: (CVAs) OR title: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR title: ("Brain Vascular Accident") OR title: ("Brain Vascular Accidents") OR title: ("Cerebrovascular Stroke") OR title: ("Cerebrovascular Strokes") OR title: (Apoplexy) OR title: ("Cerebral Stroke") OR title: ("Cerebral Strokes") OR title: ("Acute Stroke") OR title: ("Acute Strokes") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR title: (Death) OR title: ("Determination of Death") OR title: ("Cardiac Death")) AND (title: ("Feeding and Eating Disorders") OR title: ("Eating and Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorder") OR title: ("Eating Disorders") OR title: ("Eating Disorder") OR title: ("Appetite Disorders") OR title: ("Appetite Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorder") OR title: ("Binge Eating Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorders") OR title: ("Anorexia Nervosa") OR title: ("Anorexia Nervosas") OR title: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((Any Field: ("Myocardial Infarction") OR Any Field: ("Myocardial Infarctions") OR Any Field: ("Cardiovascular Stroke") OR Any Field: ("Cardiovascular Strokes") OR Any Field: ("Myocardial Infarct") OR Any Field: ("Myocardial Infarcts") OR Any Field: ("Heart Attack") OR Any Field: ("Heart Attacks") OR Any Field: (Stroke) OR Any Field: (Strokes) OR Any Field: ("Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (CVA) OR Any Field: (CVAs) OR Any Field: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR Any Field: ("Brain Vascular Accident") OR Any Field: ("Brain Vascular Accidents") OR Any Field: ("Cerebrovascular Stroke") OR Any Field: ("Cerebrovascular Strokes") OR Any Field: (Apoplexy) OR Any Field: ("Cerebral Stroke") OR Any Field: ("Cerebral Strokes") OR Any Field: ("Acute Stroke") OR Any Field: ("Acute Strokes") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (Death) OR Any Field: ("Determination of Death") OR Any Field: ("Cardiac Death")) AND (Any Field: ("Feeding and Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating and Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorder") OR Any Field: ("Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating Disorder") OR Any Field: ("Appetite Disorders") OR Any Field: ("Appetite Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorders") OR Any Field: ("Anorexia Nervosa") OR Any Field: ("Anorexia Nervosas") OR Any Field: ("Bulimia Nervosa"))))	62
Dissertation and Theses Global (ProQuest)	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR Stroke OR Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR	

	"Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	81
Google scholar (cinzenta)	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	100
Open Grey (cinzenta)	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	0
Total		6758

Versão inglês.

Title Page

Title: Eating disorders and cardiovascular outcomes: a systematic review with meta-analysis

Author names and affiliations:

Cristine Buzanello Donin¹ ORCID 0000-0002-0810-0845

Monica Augusta Mombelli² ORCID 0000-0002-9675-0791

Márcia Rosângela Buzanello³ ORCID 0000-0003-0215-3337

Clenise Maria Reis Capellani dos Santos³ ORCID 0000-0002-4998-7753

Cassia Cristina Paes de Almeida¹ ORCID 0000-0003-4966-0053

Rogério da Luz¹ ORCID 0000-0002-8788-0885

Miguel Morita Fernandes da Silva¹ ORCID 0000-0002-0095-9049

¹Universidade Federal do Paraná (UFPR)

²Universidade Federal da Integração Latinoamericana (UNILA)

³Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Corresponding author: Cristine Buzanello Donin

E-mail: crisbuzanello@hotmail.com

Title: Eating disorders and cardiovascular outcomes: a systematic review with meta-analysis

STRUCTURED ABSTRACT

Background and objective: To conduct a literature review to assess the association between eating disorders (EDs), cardiovascular outcomes and all-cause mortality.

Methods: Observational studies that presented a measure of association between mortality (or cardiac outcomes) and EDs in adult or adolescent patients were included. The databases PubMed, Web of Science, EMBASE, Livivo, Scopus, PsycINFO and Lilacs were consulted. The random effect was adopted to group the findings of the primary studies in the meta-analysis using the Hazzard Ratio (HR) as a measure of association.

Results: The meta-analysis with 50,263 patients with EDs showed a higher risk of mortality from all causes in patients (HR 3.61; IC95% 2.51 to 5.19) compared to controls. The associated risk of death from all causes was higher with anorexia (AN) compared to other EDs (AN: HR 5.38; 95%CI 4.42 to 6.56; binge ED: HR 2.48; 95%CI 1.13 to 5.46; bulimia: HR 2.21; 95%CI 1.70 to 2.87; interaction's $p < 0.001$). Additionally, one study demonstrated an association between bulimia and an increased risk of developing cardiovascular disease (HR 4.25; 95%CI 2.98 to 6.07) and another study showed a higher risk of cardiovascular events in people with bulimia than in healthy controls (HR 1.4; 95%CI 0.7 to 2.8). Finally, a higher risk of cardiovascular events in people with AN (HR 10.4; 95%CI 2.6 to 41.6) was demonstrated in one study, when compared to healthy controls.

Conclusions: There is an association between EDs and all-cause mortality, with AN being associated with the highest risk, followed by binge ED and bulimia.

Keywords: Anorexia nervosa. Bulimia nervosa. Binge eating disorder. Cardiac risk, Death.

INTRODUCTION

Eating disorders (ED) are psychiatric illnesses and are characterized by disordered eating behaviors in which the human being's attitude towards weight and perception of body shape are disturbed^{1,2}. In 2023, with the update of the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, the types of ED were defined as: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) and binge eating disorder (BED), rumination disorder, avoidant/restrictive food intake disorder³.

Among the most important and frequent eating disorders are AN, BN and BED³⁻⁵. Of multifactorial etiology that interact with each other^{3,4} in the course of the disease, EDs can be fatal and are related to a higher risk of death^{6,7}. Despite the complex interaction of all the data on the prevalence of EDs, the most recent studies confirm that EDs are highly prevalent worldwide⁸. Approximately 70 million individuals worldwide suffer from ED⁹.

BED is a condition marked by episodes of binge eating (EBE), with no purging mechanism^{4,10}, these episodes should occur every week for three months¹¹. In BN, binge eating episodes are present followed by purging^{12,13}. In AN, there is low weight, malnutrition with or without episodes of EBE and purging with extreme fear of gaining weight.

AN has the highest mortality rate among EDs, with cardiac complications accounting for up to 30% of these deaths. Although cardiac complications are common and associated with a worse prognosis, their etiology and pathogenesis remain uncertain^{14,15}. The cardiovascular system is particularly affected due to the condition of low weight and malnutrition associated with AN^{16,17}, with an effect on structural and functional alterations, resulting in changes in heart rate and rhythm, hemodynamic alterations and peripheral vascular abnormalities¹⁸. These changes are the result of an adaptive response by the body to the decrease in metabolic rate and malnutrition¹⁹.

On the other hand, AN does not seem to confer an excessive risk for metabolic syndrome because some components such as obesity are not present in this population and genetic factors have a positive correlation to minimize this relationship^{20,21}. In 2017, a genome-wide association study²² was conducted on anorexia nervosa in which genetic factors may influence not only the development of anorexia nervosa itself, but may also contribute to reducing the risk of metabolic syndrome components through pathways independent of body weight and high-density lipoprotein (HDL). After adjusting for BMI, correlations were observed with lower fasting insulin, insulin resistance and higher HDL cholesterol²². However, AN is associated with high levels of inflammatory markers, such as interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α)²³. Inflammation, as indicated by these markers, can have a

detrimental effect on cardiac tissue²⁴, and is believed to contribute to an increased cardiovascular risk among individuals with AN¹⁶.

Although it is expected that cardiac complications related to underweight and malnutrition resulting from AN will be reversed with nutritional stabilization and weight recovery¹⁶, another study²⁵ revealed that even in patients recovered from AN, body adaptations in response to previous malnutrition have long-term consequences for cardiovascular health, such as increased carotid artery stiffness, reduced aortic stiffness, vagal hyperactivity and endothelial dysfunction²⁵.

BN is characterized by recurrent episodes of binge eating represented by eating more food than most people would eat in the same amount of time. Purging behavior can lead to cardiovascular complications secondary to electrolyte imbalances, in a similar way to AN^{17,26}. Unlike AN, disordered eating behavior in BN is related to weight gain and worsening of the risk factors that make up the metabolic syndrome.

BED is a condition marked by episodes of binge eating and binge eating followed by feelings of shame and disgust with no purging mechanism^{4,10}. In BED, these episodes must occur every week for three months, weight gain usually occurs and obesity is a common comorbidity¹¹. As a consequence, there is an increased risk of type 2 diabetes, hypertriglyceridemia, systemic arterial hypertension and metabolic syndrome^{11,27,28}.

Despite the association of eating disorders with an unfavorable metabolic profile, it is uncertain whether this results in an increased risk of cardiovascular outcomes, including myocardial infarction, death from cardiovascular causes or all-cause mortality. We therefore conducted a systematic review of the literature with the aim of assessing the association between eating disorders and the outcomes of myocardial infarction, death from cardiovascular causes and all-cause mortality.

METHODS

In order to meet the objectives of the study, a systematic review with meta-analysis of cohort studies was conducted. The systematic review was carried out following the recommendations of the Cochrane Collaboration²⁹ and is reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) statement³⁰. The study protocol was previously registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO Protocol CRD 42022358832).

To be considered eligible for this review, the studies had to present a measure of association (hazard ratio - HR or standardized mortality ratio - SMR) between mortality and

EDs in adult or adolescent patients. The acronym "PECOS" was used to delimit the eligibility criteria. Thus:

P = Participants: adolescents or adults (aged between 13 and 60);

E = Exposure: presence of an eating disorder (AN, BN or TCA) with a diagnosis based on the ICD-10 or Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders III, IV or V (DSM-III, DSM-IV and DSM-5) criteria (exposed group);

C = Comparator: people without eating disorders (unexposed group);

O = Outcome: myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality or risk of developing cardiovascular disease;

S = Type of study: cohort studies or observational studies.

We excluded duplicate studies obtained from the different sources of articles, studies with a comparator group made up of people diagnosed with ED, as well as those without measures of association between ED and mortality or without raw data on the number of deaths in each group.

The PubMed, Web of Science, EMBASE, Livivo, Scopus, PsycINFO and Lilacs databases were consulted in January 2022 using search strategies designed with MESH terms and Health Sciences Descriptors (HSCDs). All searches were updated on September 21, 2023. The complete search strategies used in each database can be viewed in the supplementary material. In addition, a search for gray literature was carried out on Google Scholar, Open Grey and Proquest. There were no limitations on the date of publication or the language in which the studies were published.

The references were organized using EndNote Web and Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute) software. Firstly, the article references were imported from the databases into the Endnote Web reference manager to remove duplicates automatically and then manually. The resulting library was then exported to Rayyan, a software program in which the first reviewer (C.B.D.) carried out an additional review of the removal of duplicates.

The selection process was carried out in two phases. Phase one, the selection of studies, was conducted by reading the titles and abstracts according to the eligibility criteria. This phase was conducted independently by two blinded reviewers. Disagreements were resolved with the participation of a third reviewer.

Eligible studies and those in which there was doubt as to complete eligibility were taken to the second selection phase, in which the studies were read in full by the same independent reviewers in order to confirm eligibility. As in the first phase, disagreements were resolved with the participation of the third reviewer. The studies excluded in phase two of selection were

recorded and are available in the supplementary material, including authors, year of publication and reason for exclusion.

Data extraction was carried out by the same researchers, using a standardized form. Data was collected on the characteristics of the studies (authors, year of publication, country of origin, design and duration of follow-up), data on the participants (sample size in each group, gender, age and type of eating disorder presented in the exposed group) and data on the outcomes (number of events, HR and/or SMR and their respective lower and upper limits of the 95% confidence interval).

The risk of bias assessment was carried out by two reviewers, independently and blindly. Disagreements were resolved by consensus or consultation with a third reviewer. The instrument chosen to assess the methodological quality of the included studies was the Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies³¹, covering the following domains: patient selection (generalizability and applicability), comparability of study groups and methods for assessing outcomes.

Data were analyzed using the HR and/or SMR values and their respective upper and lower limits of the 95% confidence interval. The meta-analysis was conducted using the random effects method. Publication bias was analyzed by inspecting the funnel plot and confirmed by Egger's test. Statistical heterogeneity was assessed using the Cochrane Q test and the I^2 Inconsistency test. I^2 values greater than 50% were considered indicative of high heterogeneity between the studies³². Subgroup analyses were carried out in order to explore the heterogeneity found, separating the studies according to the type of AD of the patients. Thus, analyses of the association between AN, BN and TCA and all-cause mortality were carried out individually. The software used was Stata version 18.

RESULTS

Of the 6758 studies identified in the search sources, seven³³⁻³⁹ met the eligibility criteria, comprising 970,181 participants (50,263 patients with ED and 919,918 controls), and were included in this systematic review. Quantitative details regarding the complete study selection process are presented in the study selection flowchart (Figure 1).

All the studies presented HR values for all-cause mortality and two of these studies^{33,34} also presented SMR values for all-cause mortality. Only one study³⁵ presented HR results for risk of developing cardiovascular diseases (myocardial infarction, other ischemic heart disease, conduction disorder, pulmonary vascular disease, cerebrovascular disease, atherosclerosis, other cardiovascular diseases). Two other studies^{36,37} reported HR values for the risk of

cardiovascular events and EDs and no study reported the association with death from cardiovascular causes.

All the studies were classified as cohort studies, with the exception of one study³⁴ which had an observational epidemiological design, but followed up two cohorts (one exposed and one unexposed), as is characteristic of cohort studies. The average follow-up time ranged from 12³⁵ to 16³⁸ years between the studies (Table 1).

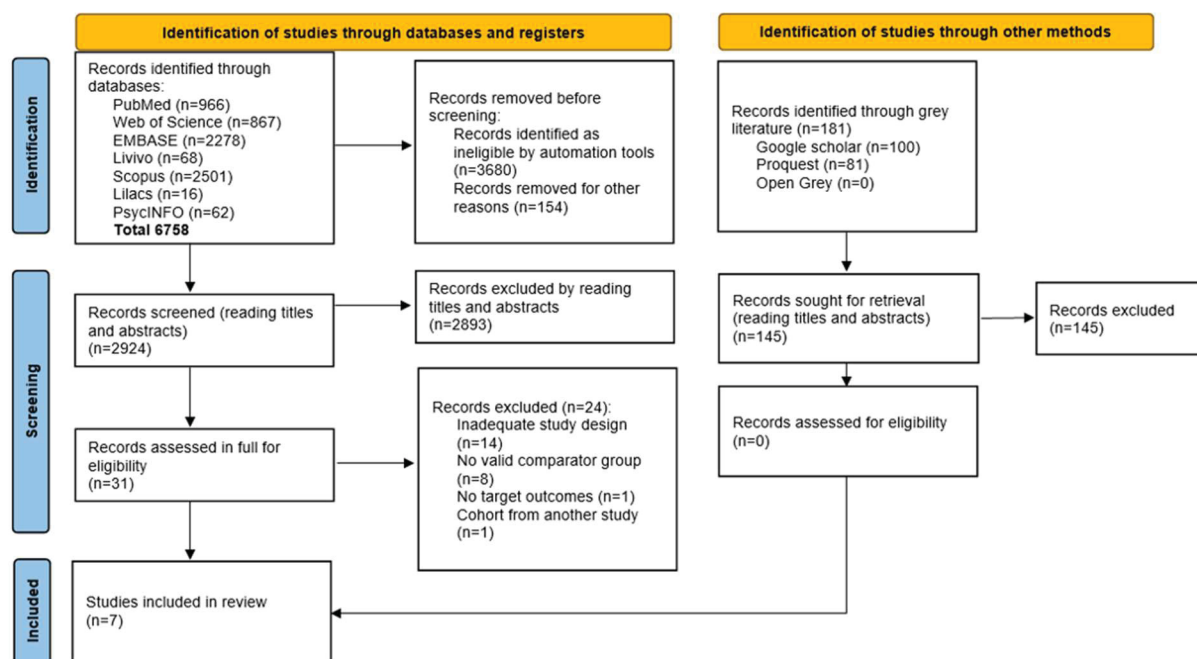


Figure 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources

The results of the analysis of the methodological quality of the studies included in this review can be seen in Table 2. The total scores ranged from 7 to 8, thus classifying all the studies as strong quality and low risk of methodological bias³¹.

Table 1 – Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis.

Author/ Year/Country	Study design	Type of eating disorder	Eating disorder/ diagnosis tool	Sample characterization	Outcome assessed	Follow-up time	Measure of association adopted	Adjustment or pairing method	Results	Relevant comments
Tith <i>et al.</i>, 2019³⁵ Canada	Cohort	- BN	- ICD-10	EG: n = 818 F CG: n = 415891 pregnant women hospitalized for pregnancy complications	Cardiovascular morbidity and all- cause mortality	12 years	- Hazard Ratio	Adjustment for age at first admission, pre-existing comorbidities, socioeconomic deprivation, rurality and period.	Cardiovascular morbidity: 4.25 (95% CI 2.98 to 6.07)	Of the 818 F with BN, 47 developed cardiovascular disease and 16 died during the 12-year follow-up.
John <i>et al.</i>, 2021³³ Wales	Cohort	- EDs	- ICD-10	EG: n = 7462 CG: n = 76841 people with a record of	Mortality from natural causes	13 years	- SMR - - Hazard Ratio	Adjustment by age, gender and deprivation.	SMR = 1.2 (CI 95% 1.0 to 1.4) HR = 3.9 (CI 95% 3.3 to 4.7)	To calculate the SMR, the total study population (those

[illegible]

[illegible]

Suokas <i>et al.</i> , 2013 ³⁹ Finland	Cohort	-AN -BN -BED	- ICD-10 - DSM-IV - DSM-5	EG:2355 CG: 9.420 (4 Finnish people without an eating disorder matched by gender, age and place of residence, for each person with a disorder).	All-cause mortality, external cause mortality and suicide mortality.	15 years	- Hazard Ratio	Matching by age, gender and place of residence.	All-cause mortality AN: 6.51 (95% CI 3.46 to 12.26) BN: 2.97 (95% CI 1.90 to 4.65) BED: 1.77 (95% CI 0.60 to 5.27) Mortality from external causes AN: 3.61 (95% CI	SMR BE: 3.9 (95% CI 0.1 to 21.8) SMR NEDs: 12.6 (95% CI 7.6 to 19.7)	Of the 911 people with AN, 24 died during the 15-year follow-up; and of the 1260 people with BN, 33 died during the 15-year follow-up; and of the 171 people with BED, 4 died during the
--	--------	--------------------	---------------------------------	---	--	----------	----------------	---	--	---	--

Frederick sen <i>et al.</i> , 2018 ³⁶ Denmark	Cohort	- BN	- DSM-5	EG: n= 702 F CG: n= 7020 Danish	All-cause mortality and cardiovascular event	10 years	- Hazard Ratio	Matching by age and gender	All-cause mortality: 1.7 (95% CI 0.7 to 4.3)	Of the 702 F with BN, 5 died during the 10-year
									1.39 to 9.38) BN: 4.52 (95% CI 2.34 to 8.74) BED: 4.00 (95% CI 0.25 to 64.09) Suicide mortality AN: 5.07 (95% CI 1.37 to 18.84) BN: 6.07 (95% CI 2.47 to 14.89) BED: no suicide data available in the control group.	15-year follow-up.

						people matched by age and sex (10 people without ED for each person with ED included in the study).	(a composite of syncope, ventricular tachycardia, cardiac arrest and aborted cardiac arrest)	10 years	- Hazard Ratio	Matching by age and gender	Cardiovascular event: 1.4 (95% CI 0.7 to 2.8)	follow-up and 9 had cardiovascular events.
Frederick sen <i>et al.</i>, 2018³⁷ Denmark	Cohort	- AN	- DSM-5			EG: n= 560 F CG: n= 5600 Danish people matched by age and sex (10 people without ED for each person with ED included in the study).	All-cause mortality and cardiovascular event (a composite of syncope, ventricular tachycardia, cardiac arrest and aborted cardiac arrest)	16 years	- Hazard Ratio	Matching by gender, age, socioeconomic	All-cause mortality: 11.2 (95% CI 5.1 to 24.5) Cardiovascular event: 10.4 (95% CI 2.6 to 41.6)	Of the 560 F with AN, 13 died during the 10-year follow-up and 4 had cardiovascular events.
Tseng <i>et al.</i>, 2023³⁸ Taiwan	Cohort	- AN - BN	- ICD-9 - ICD-10			EG: N= 15.733 n= 2143 (AN)	All-cause mortality	16 years	- Hazard Ratio	Matching by gender, age, socioeconomic	All-cause mortality: AN: 4.78 (95% CI	Of the 2143 people with AN, 101 died

Table 2 - Assessment of the methodological quality of the included studies – Newcastle Ottawa - cohort³¹

Cohort studies analyzed	Selection				Cohort comparability		Outcome		Overall	Classification	
	Representativeness of exposed cohort	Selection of the unexposed cohort selected from the same community	Determination of exposure	Outcome of interest was not present at the start of the study	Study controls	Study controls for any additional factors	Determination of outcome	Follow-up was sufficient for outcome to occur			Adequate cohort follow-up
Tith <i>et al.</i> (2019) ³⁵	*	*	*	*	*	*	*	*	—	8	High
John <i>et al.</i> (2021) ³³	*	*	*	*	*	*	*	*	—	8	High
Nielsen & Vilmar (2021) ³⁴	*	*	*	*	*	*	*	*	—	8	High
Suokas <i>et al.</i> (2013) ³⁹	*	*	*	*	—	*	*	*	—	7	High
Frederiksen <i>et al.</i> (2018) ³⁶	*	*	*	*	*	*	*	*	—	8	High
Frederiksen <i>et al.</i> (a) (2018) ³⁷	*	*	*	*	*	*	*	*	—	8	High
Tseng <i>et al.</i> (2023) ³⁸	*	*	*	*	*	*	*	*	—	8	High

Legend: How to interpret: Strong evidence - consistent findings between several high-quality studies 6/9; moderate evidence - consistent findings between several low-quality studies and/or one high quality study 4-5/9; limited evidence - one lower quality study < 4; conflicting evidence - inconsistent findings between multiple studies; no evidence - no evidence between studies.

A study carried out in Wales³⁷ evaluating 7,462 patients with ED compared to 7,681 people without ED with a record of self-harm, with a follow-up time of 13 years, showed a higher risk of mortality from natural causes in patients with ED (HR: 3.9; 95%CI: 3.3 to 4.7; SMR: 1.2; 95%CI: 1.0 to 1.4). This study was not included in the meta-analysis because it grouped all the types of ED in the sample, without presenting separate results for AN, BN and BED.

The result of the meta-analysis, combining data from 12,759 patients with AN, showed a more than five-fold increase in the risk of all-cause mortality in patients with AN (HR: 5.38; 95%CI: 4.42 to 6.56; I^2 : 41.47%) compared to their controls without ED (Figure 2).

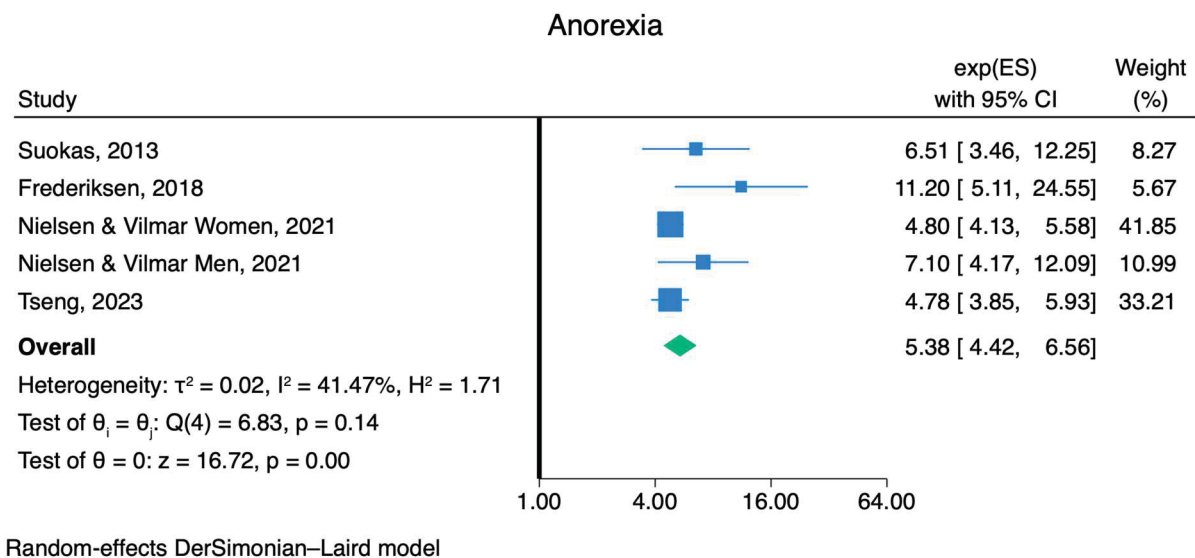


Figure 2 - Association between anorexia eating disorder and all-cause mortality.

Regarding BN, the meta-analysis combining data from 22,645 patients with BN, showed a more than two-fold increase in the risk of all-cause mortality in patients with BN (HR: 2.21; 95%CI: 1.70 to 2.87; I^2 : 55.73%) compared to their controls without ED (Figure 3).

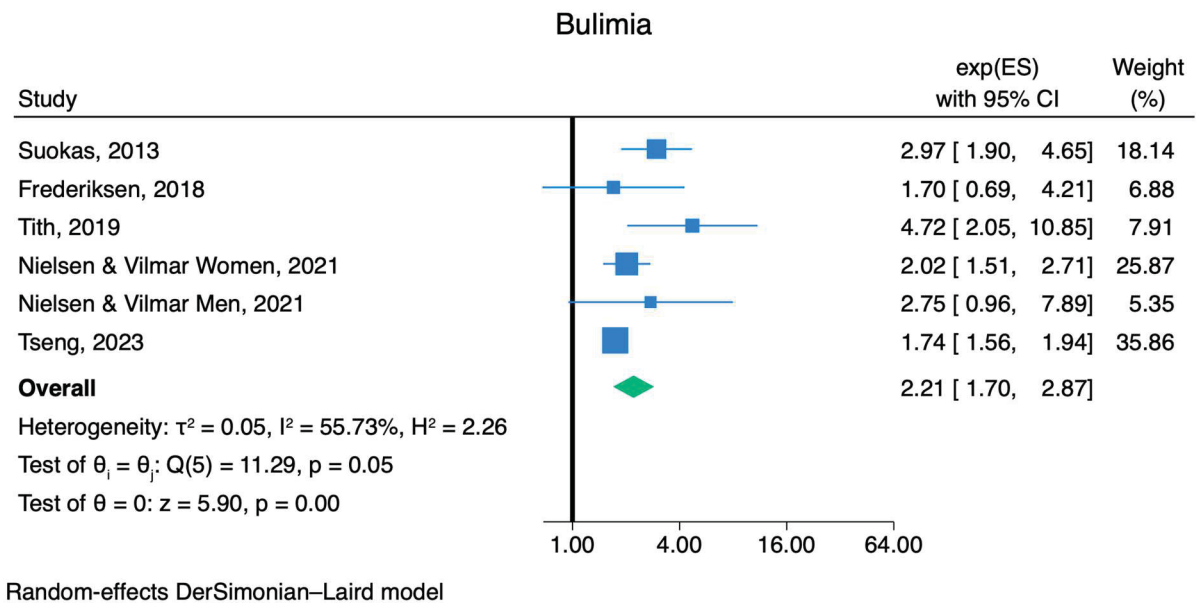


Figure 3 - Association between bulimia eating disorder and all-cause mortality.

In the same way, the meta-analysis combining data from 5,507 patients with BED, showed a more than two-fold increase in the risk of all-cause mortality in patients with BED (HR: 2.48; 95%CI: 1.13 to 5.46; I^2 : 34.13%) compared to their controls without ED (Figure 4).

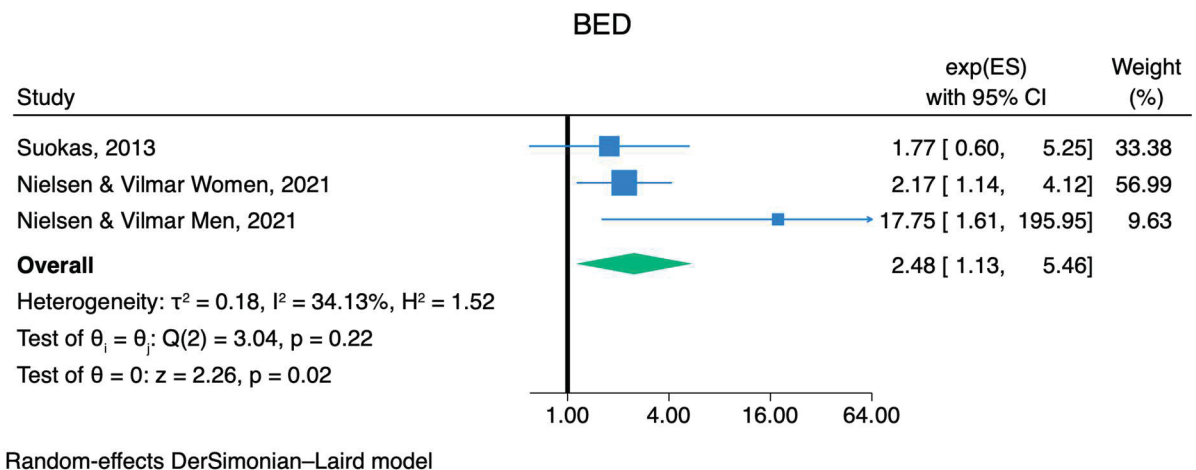


Figure 4 - Association between binge eating disorder and all-cause mortality.

Results on the association between EDs and the risk of developing cardiovascular disease were available in only one study³⁹. In this study, which followed women with BN

for 12 years, with a mean age of 28.3 years, a significant association was observed between BN and an increased risk of developing cardiovascular disease in general (HR 4.25; 95% CI 2.98 to 6.07). More specifically, 5% of patients with BN were affected by any cardiovascular disease and 0.7% of controls; 1.1% of patients with BN were affected by myocardial infarction and 0.03% of controls; 2.1% of patients with BN were affected by other ischemic diseases and 0.08% of controls; 1.5% of patients with BN were affected by conduction disorders and 0.3% of controls; 1.3% of patients with BN were affected by pulmonary vascular disease and 0.1% of controls; less than 0.6% of patients with BN were affected by cerebrovascular disease and 0.08% of controls; 1.9% of patients were affected by atherosclerosis and 0.03% of controls; 1.6% of patients with BN had other cardiovascular diseases and 0.2% of controls; and 0.7% of patients with BN were admitted to a coronary care unit and 0.09% of controls.

Two studies^{40,41} have provided data on the relationship between ED and cardiovascular events. The authors⁴⁰ observed a higher risk of cardiovascular events in people with BN than in their healthy control counterparts (HR 1.4; 95%CI 0.7 to 2.8). The cardiovascular events suffered by patients with BN were syncope (1.1% of the total sample of patients with BN), cardiac arrest (0.1% of the total sample of patients with BN) and ventricular tachycardia (0.1% of the total sample of patients with BN). Similarly, the same authors in a second study⁴¹ observed a higher risk of cardiovascular events in people with AN than in their healthy control counterparts (HR 10.4; 95%CI 2.6 to 41.6). The cardiovascular events suffered by patients with AN were syncope (80% of cases with AN who suffered events), cardiac arrest (5% of cases with AN who suffered events) aborted cardiac arrest (10% of cases with AN who suffered events) and ventricular tachycardia (5% of cases with AN who suffered events).

DISCUSSION

Through a systematic review with meta-analyses, this study evaluated the association between ED and cardiovascular outcomes and all-cause mortality. Among the main findings of this study was an increased risk of all-cause mortality in patients with ED when compared to healthy controls, regardless of type of ED. This association was more significant in AN, which increased the risk of death by 5.38 times. None of the included studies reported the risk according to the cause of death, making it impossible to assess the risk of ED with deaths from cardiovascular causes. Despite the lack of articles eligible for the systematic review addressing ED with mortality from

cardiovascular outcomes, one study³⁹ showed a 4.5 times greater risk of developing cardiovascular diseases in general in BN patients than their peers without ED. Two other studies^{40,41} reported a higher risk of cardiovascular events in people with BN (1.4 times higher) and in people with AN (10.4 times higher) than in their healthy control peers. The findings of the present study confirm the hypotheses of researchers who believed that there was an association between ED and all-cause mortality, as well as with an increased risk of developing cardiovascular diseases and cardiovascular events.

According to the results of this study's meta-analysis, people with AN are more than 5 times more likely to die from all causes than people without ED. According to a review study²⁸ one of the probable causes of this high probability could be malnutrition, resulting in sudden death, and another possibility could be hypokalemia in patients who purge, as well as hypoglycemia, which could be explanatory factors for sudden cardiac death in patients with AN.

To complement this, in a follow-up study⁴⁴ including 370 patients with AN between 2012 and 2020, 35 deaths were observed and 80% of the patients already had specific medical conditions (the most frequent were cardiovascular, metabolic and gastrointestinal). Among the documented causes of death, 60% of the patients were malnourished, 29% died from infections, 29% had significant metabolic diseases, 26% had cardiovascular diseases and 23% had gastrointestinal diseases. In this study, it was not possible to conclude on the reasons for deaths in this population due to the scarcity of information in the studies included.

With a prevalence similar to that detected in the present review, a meta-analysis³² carried out by Americans using peer-reviewed studies published between 1996 and 2010 estimated that patients with AN were 5.2 times more likely to die prematurely from any cause and 18.1 times more likely to die by suicide than the general female population (without ED). Using meta-regression analysis, the study identified that the risk of mortality is higher in older people, females and that the diagnostic criterion also has an impact on the risk. Of the studies included in this review, only one³⁸ provided data on the associations between EDs and all-cause mortality, separating patients by sex, and the findings are in line with those of the aforementioned meta-analysis³², which showed a higher risk of death in men with EDs than in women, regardless of the ED in question. However, caution is recommended when comparing our findings with the aforementioned study³², considering differences in methodological care when conducting studies that may affect the quality of the results. Considering the diagnostic criterion as a relevant point

for properly verifying the association between ED and mortality, the present study took methodological care to include only primary studies that adopted the ICD-10 or DSM (III, IV or V) for diagnosing ED, while the review³² included people with AN regardless of diagnostic criterion (including studies with unknown criteria for diagnosis). In addition, the cited meta-analysis³² mix different study approaches, including both retrospective and prospective studies in their analysis, while our analyses were conducted using only cohort studies.

Another meta-analysis³¹, reported mortality rates in patients with ED, presenting significantly higher mortality rates for AN than for BN, which corroborates this study, despite the differences in the design of the studies included in the meta-analyses. The present study was methodologically rigorous in including only cohort studies, while the aforementioned meta-analysis³¹ considered as eligible any prospective study design that carried out longitudinal monitoring of patients with EDs. In addition to this important methodological issue, the aforementioned meta-analysis³¹ included studies with people with AN or BN, regardless of the diagnostic criteria used, which can generate confounding factors in the composition of the groups exposed to ED and, consequently, influence the results obtained.

Analyzing the two meta-analyses^{32,31} available in the literature to date on the topic, it is possible to observe that: (1) both present results from outdated studies, published until 2010; (2) present evidence resulting from studies with different designs and approaches (any type of prospective study³¹ or retrospective and prospective studies³² mixed in the same analyses); (3) none evaluates the methodological quality of the included studies, making it possible to acquire results from primary studies of unknown quality. On the other hand, our study includes updated literature on the topic (with studies published until 2023); established a priori strict criteria for the diagnosis of ED in potentially eligible studies (diagnosis based on the ICD-10, DSM-III, DSM-IV or DSM-5 criteria); considered only retrospective cohort studies as eligible, aiming to provide standardization between accepted designs and reduce the chance of confounding factors; carried out an assessment of the methodological quality of the included studies to understand the origin and reliability of the findings, including using a specific tool for studies with this design.

An analytical case-control study⁴⁵ aimed to report mortality from ED and predictors of premature death among men and women. The authors concluded that being male and having a diagnosis of ED increased the risk of premature death. Men appear to

have a mortality rate approximately equal to that of women; however, long-term survival was lower in men with AN or BN compared to women. This review included only one study³⁸ which presented mortality rates separated by sex, making a subgroup analysis with this factor impossible. This study³⁸, however, identify a higher prevalence of all-cause mortality in men with AN than in women (HR 7.1 versus 4.8, respectively).

Regarding cardiovascular outcomes, in an Argentinian study⁴⁶ women with AN and BN, and healthy controls were evaluated with heart rate variability measurements, and decreased heart rate variability was observed in patients with AN and BN compared to the control group, also showing development of cardiovascular disease. Oppositely, a case-control study⁴⁷ found abnormal electrocardiographic findings in young people with AN but not in BN or other ED, which, on the one hand, contradicts the findings of a study included in this review³⁹, which evaluated cardiovascular complications in BN, but is in line with the evidence of higher occurrences of cardiovascular events in patients with AN reported in 2018 by a Danish group⁴⁰. On the other hand, the abnormal electrocardiographic findings in the aforementioned study do not seem to be related to the QT interval, which in turn did not explain death in AN patient in another study⁴¹, suggesting other mechanisms for high death in this population.

Cardiovascular complications are mentioned in another study⁷, which describes that AN and BN are associated with a higher mortality rate than any other psychiatric disorder. Much of this morbidity and mortality is due to cardiovascular complications such as arrhythmia, electrolyte disturbances, hypotension and bradycardia, due to atrophy of the heart, low cardiac output and increased peripheral vascular resistance. A comprehensive review¹⁷ of the literature on cardiac changes in AN showed that cardiac changes are inherent to this disorder and become more severe and life-threatening as the disease worsens, further indicating that weight restoration and attention to cardiac changes are crucial for a positive outcome.

Our study has limitations that deserve attention. With the information available in the included studies, it was not possible to conclude on the main causes of death in patients with ED, such as quantifying deaths by suicide and even mortality from cardiovascular causes. In addition, confounding factors were not fully addressed in the included studies, making a more precise analysis difficult. Due to the low number of studies available on the subject, it was not possible to carry out subgroup analyses separating studies with an exclusively female sample (the predominant population in

EDs) from studies with a mixed sample. As with any review, the analyses were limited to the studies available and the data provided by the authors.

However, this study has several strengths: (1) the use of a meta-analytical approach to evaluate the association between EDs and all-cause mortality, considering that this approach increases the power of analysis in the target outcomes; (2) the methodological quality of the studies included in this systematic review was considered to be high, indicating a low risk of methodological bias, which implies reliable conclusions; (3) the fact of determining, in a pioneering way in meta-analysis, the association between BED and all-cause mortality; (4) the use of a specific tool for evaluating cohort studies and the long follow-up time in the included studies are points that increase the quality of the findings. It is important to highlight that, to the best of our knowledge, no previous published systematic review with meta-analysis approach have evaluated the association between BED and all-cause mortality, highlighting the pioneering nature of the present study in the evaluation of ED.

Certainly, there is a very important implication in considering ED as emerging cardiac risk factors, since cardiovascular complications are not just limited to risk factors for morbidity in this population; on the contrary, they are important contributors to the high mortality rate. Also noteworthy is the specific attention paid to the variation in risk components between the different subtypes of ED, which in turn raises the need for a differentiated approach to clinical management.

CONCLUSION

From the results of the present study, it is possible to conclude that there is an association between EDs and all-cause mortality, with AN associated with the highest risk, followed by binge ED and BN. However, no eligible studies were found assessing the relationship between EDs and death from cardiovascular causes, remaining this gap in the literature.

In the present review, an association between BN and an increased risk of developing cardiovascular diseases in general, as well as the occurrence of cardiovascular events, was evidenced compared to controls. Similarly, a higher risk of cardiovascular events in people with AN has been demonstrated when compared to healthy controls.

ETHICAL CONSIDERATIONS

The study protocol was previously registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO Protocol CRD 42022358832).

FUNDING

This research was supported by the Coordenação de Financiamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), through a scholarship for the first author's master's degree.

CONFLICT OF INTEREST

None.

REFERENCES

- 1 Erzegovesi S, Bellodi L. Eating disorders. *CNS Spectr*. 2016;21(4):304–309. doi:10.1017/S1092852916000304
- 2 Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395(10227):899–911. doi:10.1016/S0140-6736(20)30059-3
- 3 Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavalacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1402–1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342
- 4 Sardar MR, Greway A, DeAngelis M, Tysko EO, Lehmann S, Wohlstefer M, et al. Cardiovascular Impact of Eating Disorders in Adults: A Single Center Experience and Literature Review. *Heart Views*. 2015;16(3): 88–92. doi: 10.4103/1995-705X.164463
- 5 American Psychiatric Association – APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5ed. 2022.
- 6 Bratland-Sanda S, Sundgot-Borgen J. Eating disorders in athletes: Overview of prevalence, risk factors and recommendations for prevention and treatment. *Eur J Sport Sci*. 2013;13(5):499–508.
- 7 Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev*. 2006;14(5):227–31. doi: 10.1097/01.crd.0000216745.96062.7c
- 8 Neglia A. Nutrition, eating disorders, and behavior in athletes. *Psychiatr Clin N Am*. 2021;44(3):431–441.
- 9 Borges NJBG, Sicchieri JMF, Ribeiro RPP, Marchini JS, Santos JE. Transtornos alimentares - quadro clínico. *Medicina*. 2006;1:340–8. Brazilian.
- 10 Barbosa BS, Silva CO, Albéfaro KPA, Pozzer M, Placides NS, Bergo PA, et al. Associação de percepção corporal e desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes. *Rev Bras Revisão Saúde*. 2023;6(5):24710–6. doi:10.34119/bjhrv6n5-514 Brazilian.
- 11 Ratković D, Knežević V, Dickov A, Fedrigolli E, Čomić M. Comparison of binge-eating disorder and food addiction. *J Int Med Res*. 2023;51(4). doi:10.1177/03000605231171016
- 12 Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón J. M, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr*. 2021;35(2):57–67. doi: 10.1007/s40211-020-00346-w
- 13 Iqbal A, Rehman A. *Binge Eating Disorder*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551700/>

- 14 Castillo M, Weiselberg E. Bulimia nervosa/Purging disorder. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(4):85–94. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.02.004
- 15 Harrington BC, Jimerson M, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am Fam Physician*. 2015;91(1):85–94. Available in: www.aafp.org/afp.
- 16 Facchini M, Sala L, Malfatto G, Bragato R, Redaelli G, Invitti C. Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int J Cardiol*. 2006;106:170-176. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.01.041
- 17 Spaulding-Barclay MA, Stern J, Mehler PS. Cardiac changes in anorexia nervosa. *Cardiol Young*. 2016;26(4):623–628. doi: 10.1017/S104795111500267X
- 18 Pilarska I, Grabska K. Cardiovascular complications in children and adolescents with anorexia. *Pediatr Pol*. 2022;97(4):337-42. doi: 10.5114/polp.2022.123194
- 19 Friars D, Walsh O, McNicholas F. Assessment and management of cardiovascular complications in eating disorders. *J Eat Disord*. 2023;11(1):13. doi: 10.1186/s40337-022-00724-5
- 20 Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, Krantz MJ. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *Int J Eat Disord*. 2015;49(3):238-48. doi:10.1002/eat.22481
- 21 Sharp C, Freeman C. The Medical Complications of Anorexia Nervosa. *Br J Psychiatry*. 1993;162(4):452-62. doi:10.1192/bjp.162.4.452
- 22 Hudson JI, Javaras KN, Pope HG. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. *Psychiatric Ann*. 2020;50(8):346-50. doi: 10.3928/00485713-20200713-02
- 23 Hussain AA, Hübel C, Hindborg M, Lindkvist E, Kastrup AM, Yilmaz Z, et al. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2019;52:611-29. doi: 10.1002/eat.23051
- 24 Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, et al. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):850-58. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16121402
- 25 Maunder K, Molloy E, Jenkins E, Hayden J, Adamis D, McNicholas F. Anorexia Nervosa in vivo cytokine production: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2023;158:106390. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106390
- 26 Geovanni GR, Libby P. Atherosclerosis and Inflammation: Overview and Updates. *Clin Sci*. 2018;132(12):1243-52. doi: 10.1042/CS20180306
- 27 Springall GAC, Caughey M, Zannino D, Kyprianou K, Mynard JP, Rudolph S, et al. Long-term cardiovascular consequences of adolescent anorexia nervosa. *Pediatr Res*. 2023;94(4):1457-64. doi: 10.1038/s41390-023-02521-5
- 28 Mehler PS, Crews C, Weiner K. Bulimia: medical complications. *J Womens Health*. 2004;13(6):668-75. doi: 10.1089/jwh.2004.13.668
- 29 Keski-Rahkonen A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):525-31. doi: 10.1097/YCO.0000000000000750
- 30 Solmi F, Moreno AB, Lewis G, Nunes MA, da Fonseca MJM, Griep RH. Longitudinal association between binge eating and metabolic syndrome in adults: Findings from the ELSA-Brasil cohort. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(5):464-74. doi: 10.1111/acps.13356

- 31 Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch General Psychiatr*. 2011;68(7):724-31. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
- 32 Keshaviah A, Edkins K, Hastings ER, Krishna M, Franko DL, Herzog DB, et al. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. *Compr Psychiatry*. 2014;55(8):1773-84. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.07.017
- 33 Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(2):d5928–d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
- 34 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
- 35 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2011. Disponível em https://Www.Ohri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/Oxford.Asp
- 36 Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses Testing for heterogeneity. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
- 37 John A, Marchant A, Demmler J, Tan J, DelPozo-Banos M. Clinical management and mortality risk in those with eating disorders and self-harm: e-cohort study using the SAIL databank. *BJPsych Open*. 2021;7(2):e67. doi: 10.1192/bjo.2021.23
- 38 Nielsen S, Vilmar JW. What can we learn about eating disorder mortality from eating disorder diagnoses at initial assessment? A Danish nationwide register follow-up study using record linkage, encompassing 45 years (1970–2014). *Psychiatr Res*. 2021;303:114091. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114091
- 39 Tith RM, Paradis G, Potter BJ, Low N, Healy-Profitts J, He S, et al. Association of bulimia nervosa with long-term risk of cardiovascular disease and mortality among women. *JAMA Psychiatry*. 2019;77(1):44-51. doi:10.1001/jamapsiquiatria.2019.2914
- 40 Frederiksen TC, Christiansen MK, Østergaard PC, Thomsen PH, Graff C, Clausen L, et al. The QTc interval and risk of cardiac events in bulimia nervosa: A long-term follow-up study. *Int J Eat Disord*. 2018;51(12):1331-38. doi: 10.1002/eat.22984
- 41 Frederiksen TC, Christiansen MK, Østergaard PC, Thomsen PH, Graff C, Clausen L, et al. QTc interval and risk of cardiac events in adults with anorexia nervosa: A long-term follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005995
- 42 Tseng MCM, Chien LN, Tu CY, Liu HY. Mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A population-based cohort study in Taiwan, 2002–2017. *Int J Eat Disord*. 2023;56(6):1135-44. doi: 10.1002/eat.23934
- 43 Suokas JT, Suvisaari JM, Gissler M, Löfman R, Linna MS, Raevuori A, et al. Mortality in eating disorders: A follow-up study of adult eating disorder patients treated in tertiary care, 1995-2010. *Psychiatr Res*. 2013;210(3):1101-06. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.042
- 44 Westmoreland P, Duffy A, Rienecke R, Grange DL, Joiner T, Manwaring J, et al. Causes of death in patients with a history of severe anorexia nervosa. *J Eat Disord*. 2022;10: 200. doi: 10.1186/s40337-022-00716-5

- 45 Fichter MM, Naab S, Voderholzer U, Quadflieg N. Mortality in males as compared to females treated for an eating disorder: a large prospective controlled study. *Eat Weight Disord.* 2020;26:1627-37. doi: 10.1007/s40519-020-00960-1
- 46 Vigo DE, Castro MN, Dörpinghaus A, Weidema H, Cardinali DP, Siri LN, et al. Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(3):183-89. doi: 10.1080/15622970701261604
- 47 Panagiotopoulos C, Mccrindle BW, Hick K, Katzman DK. Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. *Pediatr.* 2000;105(5): 1100-05. doi: 10.1542/peds.105.5.1100

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material 1 - Search strategies used in databases.

Databases	Setemphber/2023	References
PubMed	(((((("Feeding and Eating Disorders"[Mesh] OR "Feeding and Eating Disorders") OR ("Feeding and Eating Disorders"[Title/Abstract]) OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder"[Mesh] OR "Binge-Eating Disorder") OR ("Binge-Eating Disorder"[Title/Abstract]) OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa"[Mesh] OR "Anorexia Nervosa") OR ("Anorexia Nervosa"[Title/Abstract]) OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"[Mesh] OR "Bulimia Nervosa") OR ("Bulimia Nervosa"[Title/Abstract])) AND (((("Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction")) OR ("Myocardial Infarction"[Title/Abstract]) OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death"[Mesh] OR "Death") OR ("Death"[Title/Abstract]) OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death"))	966
Web of Science	TÓPICO: (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")) AND TÓPICO: (("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"))	867
Embase	('myocardial infarction'/de OR 'myocardial infarctions' OR 'cardiovascular stroke' OR 'cardiovascular strokes' OR 'myocardial infarct'/de OR 'myocardial infarcts' OR 'heart attack'/de OR 'heart attacks' OR 'stroke'/de OR 'strokes' OR 'cerebrovascular accident'/de OR 'cerebrovascular accidents' OR 'cva'/de OR 'cvas' OR 'cerebrovascular apoplexy' OR 'brain vascular accident'/de OR 'brain vascular accidents' OR 'cerebrovascular stroke' OR 'cerebrovascular strokes' OR 'apoplexy'/de OR 'cerebral stroke'/de OR 'cerebral strokes' OR 'acute stroke'/de OR 'acute strokes' OR 'acute cerebrovascular accident' OR 'acute cerebrovascular accidents' OR 'death'/de OR 'determination of death' OR 'cardiac death'/de) AND ('feeding and eating disorders'/de OR 'eating and feeding disorders' OR 'feeding disorders' OR 'feeding disorder'/de OR 'eating disorders'/de OR 'eating disorder'/de OR 'appetite disorders'/de OR 'appetite disorder'/de OR 'binge-eating disorder'/de OR 'binge eating disorder'/de OR 'binge-eating disorders' OR 'anorexia nervosa'/de OR 'anorexia nervosas' OR 'bulimia nervosa'/de)	2278
Livivo	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR	

	"Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	68
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	2501
Lilacs	((("Myocardial Infarction" OR "Ataque do Coração" OR "Infarto del Miocardio" OR "Stroke" OR "Acidente Vascular Cerebral" OR "Accidente Vascular Cerebral" OR "Cardiac Death" OR "Causas de Muerte" OR "Causa da Morte") AND (("Feeding and Eating Disorders" OR "Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos" OR "Trastornos de Alimentación y de la Ingestión de Alimentos" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Transtorno da Compulsão Alimentar" OR "Trastorno por Atracón" OR "Anorexia" OR "Anorexia nervosa" OR "Anorexia Nerviosa" OR "Bulimia" OR "Bulimia nervosa" OR "Bulimia Nerviosa"))	16
PsycINFO	((abstract: ("Myocardial Infarction") OR abstract: ("Myocardial Infarctions") OR abstract: ("Cardiovascular Stroke") OR abstract: ("Cardiovascular Strokes") OR abstract: ("Myocardial Infarct") OR abstract: ("Myocardial Infarcts") OR abstract: ("Heart Attack") OR abstract: ("Heart Attacks") OR abstract: (Stroke) OR abstract: (Strokes) OR abstract: ("Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (CVA) OR abstract: (CVAs) OR abstract: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR abstract: ("Brain Vascular Accident") OR abstract: ("Brain Vascular Accidents") OR abstract: ("Cerebrovascular Stroke") OR abstract: ("Cerebrovascular Strokes") OR abstract: (Apoplexy) OR abstract: ("Cerebral Stroke") OR abstract: ("Cerebral Strokes") OR abstract: ("Acute Stroke") OR abstract: ("Acute Strokes") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (Death) OR abstract: ("Determination of Death") OR abstract: ("Cardiac Death")) AND (abstract: ("Feeding and Eating Disorders") OR abstract: ("Eating and Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorder") OR abstract: ("Eating Disorders") OR abstract: ("Eating Disorder") OR abstract: ("Appetite Disorders") OR abstract: ("Appetite Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorder") OR abstract: ("Binge Eating Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorders") OR abstract: ("Anorexia Nervosa") OR abstract: ("Anorexia Nervosas") OR abstract: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((title: ("Myocardial Infarction") OR title: ("Myocardial Infarctions") OR title: ("Cardiovascular Stroke") OR title: ("Cardiovascular Strokes") OR title: ("Myocardial Infarct") OR title: ("Myocardial Infarcts") OR title: ("Heart Attack") OR title: ("Heart Attacks") OR title: (Stroke) OR title: (Strokes) OR title: ("Cerebrovascular Accident") OR title: ("Cerebrovascular Accidents") OR title: (CVA) OR title: (CVAs) OR title: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR title: ("Brain Vascular Accident") OR title: ("Brain Vascular Accidents") OR title: ("Cerebrovascular Stroke") OR title: ("Cerebrovascular Strokes") OR title: (Apoplexy) OR title: ("Cerebral Stroke") OR title: ("Cerebral Strokes") OR title: ("Acute Stroke") OR title: ("Acute Strokes") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR title: (Death) OR title: ("Determination of Death") OR title: ("Cardiac Death")) AND (title: ("Feeding and Eating Disorders") OR title: ("Eating and Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorder") OR title: ("Eating Disorders") OR title: ("Eating Disorder") OR title: ("Appetite Disorders") OR title: ("Appetite Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorder") OR title: ("Binge Eating Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorders") OR title: ("Anorexia Nervosa") OR title: ("Anorexia Nervosas") OR title: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((Any Field: ("Myocardial Infarction") OR Any Field: ("Myocardial Infarctions") OR Any Field: ("Cardiovascular Stroke") OR Any Field: ("Cardiovascular Strokes") OR Any Field: ("Myocardial Infarct") OR Any Field: ("Myocardial Infarcts") OR Any Field: ("Heart Attack") OR Any Field: ("Heart Attacks") OR Any	62

	Field: (Stroke) OR Any Field: (Strokes) OR Any Field: ("Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (CVA) OR Any Field: (CVAs) OR Any Field: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR Any Field: ("Brain Vascular Accident") OR Any Field: ("Brain Vascular Accidents") OR Any Field: ("Cerebrovascular Stroke") OR Any Field: ("Cerebrovascular Strokes") OR Any Field: (Apoplexy) OR Any Field: ("Cerebral Stroke") OR Any Field: ("Cerebral Strokes") OR Any Field: ("Acute Stroke") OR Any Field: ("Acute Strokes") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (Death) OR Any Field: ("Determination of Death") OR Any Field: ("Cardiac Death")) AND (Any Field: ("Feeding and Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating and Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorder") OR Any Field: ("Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating Disorder") OR Any Field: ("Appetite Disorders") OR Any Field: ("Appetite Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorders") OR Any Field: ("Anorexia Nervosa") OR Any Field: ("Anorexia Nervosas") OR Any Field: ("Bulimia Nervosa")))	
Dissertation and Theses Global (ProQuest)	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR Stroke OR Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	81
Google scholar	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	100
Open Grey	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	0
Total		6758

Supplementary Material 2 - Articles excluded after full reading and their respective reasons for exclusion.

Studies excluded	Justification
Ben-Tovim <i>et al.</i> , 2001	2
Bungardi <i>et al.</i> , 2017	1
Button <i>et al.</i> , 2010	2
Crisp <i>et al.</i> , 1992	2
Crow <i>et al.</i> , 1999	1
ECKERT <i>et al.</i> , 1995	1
Emborg, 1997	1
Fallon <i>et al.</i> , 1991	1
Fichter, 2016	2
Fichter <i>et al.</i> , 2020	4
GUINHUT <i>et al.</i> ,	1
Herzog <i>et al.</i> , 2000	1
Hewitt <i>et al.</i> , 2010	1
Hoang <i>et al.</i> , 2014	1
Hunsuke Edakubo & Fushimi 2020	2
Madsen <i>et al.</i> , 1996	2
Muir & Palmer, 2004	1
Norrington & Sohlberg, 1993	1
Patton, 1988	1
Quadflieg <i>et al.</i> , 2019	1
Roche <i>et al.</i> , 2004	3
Rosling <i>et al.</i> , 2002	2
Warrings <i>et al.</i> , 2012	1
Winkler <i>et al.</i> , 2015	2

Legend: 1 = inadequate study design; 2 = no valid comparator; 3 = no target outcomes; 4 = cohort from another study.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material 1 - Search strategies used in databases.

Databases	September/2023	References
PubMed	(((((("Feeding and Eating Disorders"[Mesh] OR "Feeding and Eating Disorders") OR ("Feeding and Eating Disorders"[Title/Abstract]) OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder"[Mesh] OR "Binge-Eating Disorder") OR ("Binge-Eating Disorder"[Title/Abstract]) OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa"[Mesh] OR "Anorexia Nervosa") OR ("Anorexia Nervosa"[Title/Abstract]) OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"[Mesh] OR "Bulimia Nervosa") OR ("Bulimia Nervosa"[Title/Abstract])) AND (((("Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction")) OR ("Myocardial Infarction"[Title/Abstract]) OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death"[Mesh] OR "Death") OR ("Death"[Title/Abstract]) OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death"))	966
Web of Science	TÓPICO: (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")) AND TÓPICO: (("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"))	867
Embase	('myocardial infarction'/de OR 'myocardial infarctions' OR 'cardiovascular stroke' OR 'cardiovascular strokes' OR 'myocardial infarct'/de OR 'myocardial infarcts' OR 'heart attack'/de OR 'heart attacks' OR 'stroke'/de OR 'strokes' OR 'cerebrovascular accident'/de OR 'cerebrovascular accidents' OR 'cva'/de OR 'cvas' OR 'cerebrovascular apoplexy' OR 'brain vascular accident'/de OR 'brain vascular accidents' OR 'cerebrovascular stroke' OR 'cerebrovascular strokes' OR 'apoplexy'/de OR 'cerebral stroke'/de OR 'cerebral strokes' OR 'acute stroke'/de OR 'acute strokes' OR 'acute cerebrovascular accident' OR 'acute cerebrovascular accidents' OR 'death'/de OR 'determination of death' OR 'cardiac death'/de) AND ('feeding and eating disorders'/de OR 'eating and feeding disorders' OR 'feeding disorders' OR 'feeding disorder'/de OR 'eating disorders'/de OR 'eating disorder'/de OR 'appetite disorders'/de OR 'appetite disorder'/de OR 'binge-eating disorder'/de OR 'binge eating disorder'/de OR 'binge-eating disorders' OR 'anorexia nervosa'/de OR 'anorexia nervosas' OR 'bulimia nervosa'/de)	2278
Livivo	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR	

	"Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	68
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	2501
Lilacs	((("Myocardial Infarction" OR "Ataque do Coração" OR "Infarto del Miocardio" OR "Stroke" OR "Acidente Vascular Cerebral" OR "Accidente Vascular Cerebral" OR "Cardiac Death" OR "Causas de Muerte" OR "Causa da Morte") AND (("Feeding and Eating Disorders" OR "Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos" OR "Trastornos de Alimentación y de la Ingestión de Alimentos" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Transtorno da Compulsão Alimentar" OR "Trastorno por Atracón" OR "Anorexia" OR "Anorexia nervosa" OR "Anorexia Nerviosa" OR "Bulimia" OR "Bulimia nervosa" OR "Bulimia Nerviosa"))	16
PsycINFO	((abstract: ("Myocardial Infarction") OR abstract: ("Myocardial Infarctions") OR abstract: ("Cardiovascular Stroke") OR abstract: ("Cardiovascular Strokes") OR abstract: ("Myocardial Infarct") OR abstract: ("Myocardial Infarcts") OR abstract: ("Heart Attack") OR abstract: ("Heart Attacks") OR abstract: (Stroke) OR abstract: (Strokes) OR abstract: ("Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (CVA) OR abstract: (CVAs) OR abstract: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR abstract: ("Brain Vascular Accident") OR abstract: ("Brain Vascular Accidents") OR abstract: ("Cerebrovascular Stroke") OR abstract: ("Cerebrovascular Strokes") OR abstract: (Apoplexy) OR abstract: ("Cerebral Stroke") OR abstract: ("Cerebral Strokes") OR abstract: ("Acute Stroke") OR abstract: ("Acute Strokes") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (Death) OR abstract: ("Determination of Death") OR abstract: ("Cardiac Death")) AND (abstract: ("Feeding and Eating Disorders") OR abstract: ("Eating and Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorder") OR abstract: ("Eating Disorders") OR abstract: ("Eating Disorder") OR abstract: ("Appetite Disorders") OR abstract: ("Appetite Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorder") OR abstract: ("Binge Eating Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorders") OR abstract: ("Anorexia Nervosa") OR abstract: ("Anorexia Nervosas") OR abstract: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((title: ("Myocardial Infarction") OR title: ("Myocardial Infarctions") OR title: ("Cardiovascular Stroke") OR title: ("Cardiovascular Strokes") OR title: ("Myocardial Infarct") OR title: ("Myocardial Infarcts") OR title: ("Heart Attack") OR title: ("Heart Attacks") OR title: (Stroke) OR title: (Strokes) OR title: ("Cerebrovascular Accident") OR title: ("Cerebrovascular Accidents") OR title: (CVA) OR title: (CVAs) OR title: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR title: ("Brain Vascular Accident") OR title: ("Brain Vascular Accidents") OR title: ("Cerebrovascular Stroke") OR title: ("Cerebrovascular Strokes") OR title: (Apoplexy) OR title: ("Cerebral Stroke") OR title: ("Cerebral Strokes") OR title: ("Acute Stroke") OR title: ("Acute Strokes") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR title: (Death) OR title: ("Determination of Death") OR title: ("Cardiac Death")) AND (title: ("Feeding and Eating Disorders") OR title: ("Eating and Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorder") OR title: ("Eating Disorders") OR title: ("Eating Disorder") OR title: ("Appetite Disorders") OR title: ("Appetite Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorder") OR title: ("Binge Eating Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorders") OR title: ("Anorexia Nervosa") OR title: ("Anorexia Nervosas") OR title: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((Any Field: ("Myocardial Infarction") OR Any Field: ("Myocardial Infarctions") OR Any Field: ("Cardiovascular Stroke") OR Any Field: ("Cardiovascular Strokes") OR Any Field: ("Myocardial Infarct") OR Any Field: ("Myocardial Infarcts") OR Any Field: ("Heart Attack") OR Any Field: ("Heart Attacks") OR ANY	62

	Field: (Stroke) OR Any Field: (Strokes) OR Any Field: ("Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (CVA) OR Any Field: (CVAs) OR Any Field: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR Any Field: ("Brain Vascular Accident") OR Any Field: ("Brain Vascular Accidents") OR Any Field: ("Cerebrovascular Stroke") OR Any Field: ("Cerebrovascular Strokes") OR Any Field: (Apoplexy) OR Any Field: ("Cerebral Stroke") OR Any Field: ("Cerebral Strokes") OR Any Field: ("Acute Stroke") OR Any Field: ("Acute Strokes") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (Death) OR Any Field: ("Determination of Death") OR Any Field: ("Cardiac Death")) AND (Any Field: ("Feeding and Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating and Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorder") OR Any Field: ("Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating Disorder") OR Any Field: ("Appetite Disorders") OR Any Field: ("Appetite Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorders") OR Any Field: ("Anorexia Nervosa") OR Any Field: ("Anorexia Nervosas") OR Any Field: ("Bulimia Nervosa")))	
Dissertation and Theses Global (ProQuest)	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR Stroke OR Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	81
Google scholar	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	100
Open Grey	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	0
Total		6758

Supplementary Material 2 - Articles excluded after full reading and their respective reasons for exclusion.

Studies excluded	Justification
Ben-Tovim <i>et al.</i> , 2001	2
Bungardi <i>et al.</i> , 2017	1
Button <i>et al.</i> , 2010	2
Crisp <i>et al.</i> , 1992	2
Crow <i>et al.</i> , 1999	1
ECKERT <i>et al.</i> , 1995	1
Emborg, 1997	1
Fallon <i>et al.</i> , 1991	1
Fichter, 2016	2
Fichter <i>et al.</i> , 2020	4
GUINHUT <i>et al.</i> ,	1
Herzog <i>et al.</i> , 2000	1
Hewitt <i>et al.</i> , 2010	1
Hoang <i>et al.</i> , 2014	1
Hunsuke Edakubo & Fushimi 2020	2
Madsen <i>et al.</i> , 1996	2
Muir & Palmer, 2004	1
Norring & Sohlberg, 1993	1
Patton, 1988	1
Quadflieg <i>et al.</i> , 2019	1
Roche <i>et al.</i> , 2004	3
Rosling <i>et al.</i> , 2002	2
Warrings <i>et al.</i> , 2012	1
Winkler <i>et al.</i> , 2015	2

Legend: 1 = inadequate study design; 2 = no valid comparator; 3 = no target outcomes; 4 = cohort from another study.

Checklist Prisma 2020- conforme solicitação da revista



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pages 1 and 2
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pages 2 and 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 4
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 4
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pages 4 and 5
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Pages 28 to 30
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.	Pages 4 and 5
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.	Page 5
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.	Page 5
	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.	Page 5
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.	Page 5
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.	Pages 5 and 6
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)).	Page 5
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pages 5 and 6
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Pages 5 and 6
	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.	Pages 5 and 6
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 6
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Pages 5 and 6
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Not applicable



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
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.	Pages 5 and 6
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Pages 6 and 30
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pages 5-14
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 15
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.	Pages 17 to 19
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Not applicable
	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.	Pages 16 to 19
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Pages 16 and 17
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Pages 16 and 18
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Not applicable
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pages 19 to 21
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pages 19 to 21
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 22
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pages 22 and 23
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.	Pages 3 and 23
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Pages 3 and 23
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 23
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 23
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.	Not applicable

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/>

Material Suplementar 2 – Artigos excluídos após leitura na íntegra e seus respectivos motivos para exclusão.

Estudos excluídos	Justificativa
Ben-Tovim <i>et al.</i> , 2001	2
Bungardi <i>et al.</i> , 2017	1
Button <i>et al.</i> , 2010	2
Crisp <i>et al.</i> , 1992	2
Crow <i>et al.</i> , 1999	1
ECKERT <i>et al.</i> , 1995	1
Emborg, 1997	1
Fallon <i>et al.</i> , 1991	1
Fichter, 2016	2
Fichter <i>et al.</i> , 2020	4
GUINHUT <i>et al.</i> ,	1
Herzog <i>et al.</i> , 2000	1
Hewitt <i>et al.</i> , 2010	1
Hoang <i>et al.</i> , 2014	1
Hunsuke Edakubo & Fushimi 2020	2
Madsen <i>et al.</i> , 1996	2
Muir & Palmer, 2004	1
Norring & Sohlberg, 1993	1
Patton, 1988	1
Quadflieg <i>et al.</i> , 2019	1
Roche <i>et al.</i> , 2004	3
Rosling <i>et al.</i> , 2002	2
Warrings <i>et al.</i> , 2012	1
Winkler <i>et al.</i> , 2015	2

Legenda: 1 = delineamento do estudo inadequado; 2 = sem comparador válido; 3 = sem os desfechos alvo; 4 = coorte de outro estudo.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, T. M.; MASSARO, J. M.; HOFFMAN, U.; YANOVSKI, J. A.; FOX, C. S. Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: The framingham heart study. **Obesity**. 22(11), p. 2441–9. 2014.
- AGÜERA, Z.; LOZANO-MADRID, M.; MALLORQUÍ-BAGUÉ, N.; JIMÉNEZ-MURCIA, S.; MENCHÓN, J. M.; FERNÁNDEZ-ARANDA, F. A review of binge eating disorder and obesity. **Neuropsychiatr**. 35(2):57–67. 2021.
- ALVARENGA, M.; SCAGLIUSI, F. B.; TUCUNDUVA, S. P. (orgs). **Nutrição e transtornos alimentares: avaliação e tratamento**. Barueri: Manole. 2011.
- ARCELUS, J.; MITCHELL, A. J.; WALES, J.; NIELSEN, S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. **Arch General Psychiatr**. 68(7):724-31. 2011.
- ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA – APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5 TR**. (5. ed., texto revisado): Porto Alegre: Artmed. 2023.
- BACKER, G. Epidemiology and prevention of cardiovascular disease: Quo vadis? **European Journal of Preventive Cardiology**, 24(7), 768–772. 2017.
- BARBOSA, B. S.; SILVA, C. O.; ALBÉFARO, K. P. A.; POZZER, M.; PLACIDES, N. S.; BERGO, P. A. Associação de percepção corporal e desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes. **Rev Bras Revisão Saúde**.;6(5):24710–6. 2023.
- BARBOSA, B. S.; SILVA, C. O.; ALBÉFARO, K. P.A.; POZZER, M.; PLACIDES, N. S.; BERGO, P. A.; SANTOS, S. V.; ROCHA, J.O. Associação de percepção corporal e desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**. 6(5), 24710–6. 2023.
- BEGG, C. B.; MAZUMDAR, M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. **Biometrics**, 50(4), 1088–1101. 1994.
- BITENCOURT, F. V.; OLIVEIRA, L. B.; MASSIGNAN, C.; STEFANI, C. M.; CANTO, G. L. Análise da qualidade metodológica de estudos observacionais (coorte e caso-controle) com a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). In: **Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático**. 2021.
- BORGES, N. J. B. G.; SICCHIERI, J. M. F.; RIBEIRO, R. P. P.; MARCHINI, J. S.; SANTOS, J. E. Transtornos alimentares - quadro clínico. **Medicina (Ribeirão Preto)**. p. 340–8. 2006.
- BRATLAND-SANDA, S.; SUNDGOT-BORGEN, J. Eating disorders in athletes: Overview of prevalence, risk factors and recommendations for prevention and treatment. **European Journal of Sport Science**, 13(5), 499–508. 2013.

- BROOKE, B. S.; SCHWARTZ, T. A.; PAWLIK, T. M. MOOSE reporting guidelines for meta-analyses of observational studies. **JAMA Surgery**, 156(8), 787–788. 2021.
- BROWNLEY, K. A.; BERKMAN, N. D.; PEAT, C. M.; LOHR, K. N.; CULLEN, K. E.; BANN, C. M.; BULIK, C. M. Binge-eating disorder in adults a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, 165(6), 409–420. 2016.
- BUTTON, E. J.; CHADALAVADA, B.; PALMER, R. L. Mortality and predictors of death in a cohort of patients presenting to an eating disorders service. **Int J Eat Disord**. 43(5):387-92. 2010.
- CASIERO, D.; FRISHMAN, W. H. Cardiovascular complications of eating disorders. **Cardiol Rev**. 14(5):227-31. 2006.
- CASTILLO, M.; WEISELBERG, E. Bulimia nervosa/Purging disorder. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**. 47(4):85–94. 2017.
- CORDÁS, T. A. Edição especial: transtornos alimentares. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo). 31, 149-9. 2004.
- COSTA, L. C. F.; VASCONCELOS, F. A. G. Influência de fatores socioeconômicos, comportamentais e nutricionais na insatisfação com a imagem corporal de universitárias em Florianópolis, SC. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 13(4), 665–676. 2010.
- COTTER, R.; LYDEN, J.; MEHLER, P. S.; MICELI, J.; SCHULLER, J.; KRANTZ, M. J. A case series of profound bradycardia in patients with severe anorexia nervosa: Thou shall not pace? **Heart Rhythm Case Rep**. 5(10):511-515. 2019.
- CRISP, A. H.; CALLENDER, J. S.; HALEK, C.; HSU, L. K. Long-term mortality in anorexia nervosa. A 20-year follow-up of the St George's and Aberdeen cohorts. **Br J Psychiatry**. 161:104-7. 1992.
- DUNCAN, L.; YILMAZ, Z.; GASPAR, H.; WALTERS, R.; GOLDSTEIN, J.; ANTTILA, V. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. **Am J Psychiatry**. 174(9):850-58. 2017.
- EGGER, M.; SMITH, G. D.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, 315(7109), 629–634. 1997.
- EMBORG, C. Mortality and causes of death in eating disorders in Denmark 1970–1993: A case register study. **Int J Eat Disord**. 25:243-51. 1999.
- ERZEGOVESI, S.; BELLODI, L. Eating disorders. **CNS Spectr**. 21(4):304–309. 2016.

FACCHINI, M.; SALA, L.; MALFATTO, G.; BRAGATO, R.; REDAELLI, G.; INVITTI, C. Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. **Int J Cardiol.** 106:170-176. 2006.

FAYSSOIL, A.; MELCHIOR, J. C.; HANACHI, M. Heart and anorexia nervosa. **Heart Fail Rev.** 26(1), 65-70. doi: 10.1007/s10741-019-09911-0. PMID: 31873842. 2021.

FIATES, G. M. R.; SALLES, R. K. Fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios alimentares: um estudo em universitárias. **Revista de Nutrição.** 14, (n. suppl), 3–6. 2001.

FICHTER, M. M.; NAAB, S.; VODERHOLZER, U.; QUADFLIEG, N. Mortality in males as compared to females treated for an eating disorder: a large prospective controlled study. **Eat Weight Disord.** 26:1627-37. 2020.

FIGUEIREDO, B. Q.; MENDES, G. A. R.; CUNHA, I. I. B. R.; DIAS, J. N.; CUNHA, L. L. P.; SANTOS, L. M. S.; SILVEIRA, M. B. N.; OLIVEIRA, M. A. M.; GOMES, S. A.; ARAÚJO, P. C. Eating disorders: etiologies, triggering factors, management challenges, and screening methods. **Research, Society and Development**, 11(12), e161111234476. 2022.

FITZPATRICK, K. K.; LOCK, J. Anorexia nervosa. **BMJ Clinical Evidence**, 2011, 1011. 2011.

FREDERIKSEN, T. C.; CHRISTIANSEN, M. K.; OSTERGAARD, P. C.; THOMSEN, P. H.; GRAFF, C.; CLAUSEN, L. The QTc interval and risk of cardiac events in bulimia nervosa: A long-term follow-up study. **Int J Eat Disord.** 51(12):1331-38. 2018.

FRIARS, D.; WALSH, O.; MCNICHOLAS, F. Assessment and management of cardiovascular complications in eating disorders. **J Eat Disord.** 1(1):13. 2023.

GALMICHE, M.; DÉCHELOTTE, P.; LAMBERT, G.; TAVOLACCI, M. P. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. **Am J Clin Nutr.**; 109(5):1402–1413. 2019.

GEOVANNI, G. R.; LIBBY, P. Atherosclerosis and Inflammation: Overview and Updates. **Clin Sci.** 132(12):1243-52. 2018.

GIBSON, D.; WORKMAN, C.; MEHLER, P. S. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. **Psychiatr Clin North Am.**; 42(2):263-274. 2019.

GOMES, C. V. A.; SOUZA, C. S.; SANTOS SILVA, K.T.; MONTEIRO, S. C.; PERES, J. F. S.; ALVES, A. P. O. N.; MUNIZ, F. J.; ROCHA, F. L. F.; FREITAS, T. C. C.; DIAS, I. K. B.; VIEIRA, I. B.; CORREIA, A., SOARES, L. O. D.; PEREIRA, A. C. A.; RODRIGUES, S. M. Síndrome de feedback: fatores de risco x diagnóstico. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento.** 10 (15), e293101519817. 2021.

GRAVE, R. D. Eating disorders: Progress and challenges. **European Journal of Internal Medicine**, 22(2), 153–160. 2011.

GUINHUT, M.; GODART, N.; BENADJAUD, M. A.; MELCHIOR, J. C.; HANACHI, M. Five-year mortality of severely malnourished patients with chronic anorexia nervosa admitted to a medical unit. **Acta Psychiatr Scand**. 143:130-40. 2021.

HAN, R.; BIAN, Q.; CHEN, H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. **Brain and Behavior**, 12(2), e2498. 2022.

HARRINGTON, B. C.; JIMERSON, M.; JIMERSON, D. C. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. **Am Fam Physician**. 91(1):85–94. 2015.

HIGGINS, J. P. T. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, 327(7414), 557–60. 2003.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GOTZSCHE, P. C.; JUNI, P.; MOHER, D.; OXMAN, A. D.; The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. 343(2): d5928–d5928. 2011.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration.

HIGGINS, J.; THOMPSON, S.; DEEKS, J.; ALTMAN, D. Measuring inconsistency in meta-analyses Testing for heterogeneity. **BMJ**. 327(7414):557-60. 2003.

HUDSON, J. I.; HIRIPI, E.; POPE, H. G.; KESSLER, R. C. A prevalência e os correlatos dos transtornos alimentares na replicação da pesquisa nacional de comorbidades. **Psiquiatria Biológica**, 61(3), 348–358. 2007.

HUDSON, J. I.; JAVARAS, K. N.; POPE, H. G. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. **Psychiatric Ann**. 50(8):346-50. 2020.

HUSSAIN, A. A.; HÜBEL, C.; HINDBORG, M.; LINDKVIST, E.; KASTRUP, A. M.; YILMAZ, Z. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. **Int J Eat Disord**. 52:611-29. 2019.

IQBAL, A.; REHMAN, A. **Binge Eating Disorder**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551700/>

JOHN, A.; MARCHANT, A.; DEMMLER, J.; TAN, J.; DELPOZO-BANOS, M. Clinical management and mortality risk in those with eating disorders and self-harm: e-cohort study using the SAIL databank. **B J Psych Open**. 7(2): e67. 2021.

KESHAVIAH, A.; EDKINS, K.; HASTINGS, E. R.; KRISHNA, M.; FRANKO, D. L.; HERZOG, D. B. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. **Compr Psychiatry**. 55(8):1773-84. 2014.

KESKI-RAHKONEN, A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. **Curr Opin Psychiatry**. 34(6):525-31. 2021.

KLEIN, D. A.; PARADISE, S. L.; REEDER, R. M. Amenorrhea: A systematic approach to diagnosis and management. **American Family Physician**, 100(1), 39–48. 2019.

LANIER, J. B.; RICHARDSON, S. W. Diet and physical activity for cardiovascular disease prevention. **American Family Physician**, 93(11), 919–924. 2016.

LUNKES, L. C.; MURGAS, L. D. S.; DORNELES, E. M. S.; ROCHA, C. M. B. M.; MACHADO, G. J. Fatores socioeconômicos relacionados às doenças cardiovasculares: uma revisão. **HYGEIA - Revista Brasileira de Geografia Médica e Da Saúde**. 2018.

MADANAT, H. N.; MPH, R. L.; HAWKS EDD, S. R.; MPH, D. A comparative study of the culture of thinness and nutrition transition in university females in four countries. **Asia Pac J Clin Nutr**, 20(1), 102–108. 2011.

MAUNDER, K.; MOLLOY, E.; JENKINS, E.; HAYDEN, J.; ADAMIS, D.; MCNICHOLAS, F. Anorexia Nervosa in vivo cytokine production: a systematic review. **Psychoneuroendocrinology**. 158:106390. 2023.

MEHLER, P. S.; CREWS, C.; WEINER, K. Bulimia: medical complications. **J Womens Health**. 13(6):668-75. 2004.

MEHLER, P. S.; WATTERS, A.; JOINER, T.; KRANTZ, M. J. What accounts for the high mortality of anorexia nervosa? **The International journal of eating disorders**, 55(5), 633–636. 2022.

MITCHELL, J. E. Comorbidade Médica e Complicações Médicas Associado ao transtorno de compulsão alimentar periódica. **Int J Eat Disord**. 49:319–323. 2016.

MOORE, C. A.; BOKOR, B. R. Anorexia Nervosa. In: **StatPearls**. StatPearls Publishing. 2022.

MORGAN, C. M.; VECCHIATTI, I. R.; NEGRÃO, A. B. Etiologia dos transtornos alimentares: aspectos biológicos, psicológicos e socioculturais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 24(supl 3), 18–23. 2002.

NASCIMENTO, B. R.; BRANT, L. C. C.; OLIVEIRA, G. M. M.; MALACHIAS, M. V. B.; REIS, G. M. A.; TEIXEIRA, R. A.; MALTA, D. C.; FRANÇA, E.; SOUZA, M. F. M.; ROTH, G. A.; RIBEIRO, A. L. P. Cardiovascular disease epidemiology in

Portuguese-speaking countries: Data from the global burden of disease, 1990 to 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 110(6), 500–511. 2018.

NEGLIA, A. Nutrition, eating disorders, and behavior in athletes. **Psychiatric Clinics of North America**, 44(3), 431–441. 2021.

NIELSEN, S.; VILMAR, J. W. What can we learn about eating disorder mortality from eating disorder diagnoses at initial assessment? A Danish nationwide register follow-up study using record linkage, encompassing 45 years (1970–2014). **Psychiatr Res**. 303:114091. 2021.

NITSCH, A.; DLUGOSZ, H.; GIBSON, D.; MEHLER, P. S. Medical complications of bulimia nervosa. **Cleve Clin J Med**, 88(6), 333-343. PMID: 34078617. 2021.

PANAGIOTOPOULOS, C.; MCCRINDLE, B. W.; HICK, K.; KATZMAN, D. K. Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. **Pediatr**. 05(5): 1100-05. 2000.

PATTON, G. C.; SELZER, R.; COFFEY, C.; CARLIN, J. B.; WOLFE, R. Onset of adolescent eating disorders: population-based cohort study over 3 years. **BMJ**, 318(7186), 765–768. 1999.

PILARSKA, I.; GRABSKA, K. Cardiovascular complications in children and adolescents with anorexia. **Pediatr Pol**. 97(4):337-42. 2022.

RATKOVIĆ, D.; KNEŽEVIĆ, V.; DICKOV, A.; FEDRIGOLLI, E.; ČOMIĆ, M. Comparison of binge-eating disorder and food addiction. **J Int Med Res.**; 51(4). 2023.

SACHS, K. V.; HARNKE, B.; MEHLER, P. S.; KRANTZ, M. J. Complicações cardiovasculares da anorexia nervosa: uma revisão sistemática. **Int J Eat Disord**. 49(3):238-48. 2015.

SARDAR, M. R.; GREWAY, A.; DEANGELIS, M.; TYSKO, E. O.; LEHMANN, S.; WOHLSTEFTER, M. Cardiovascular Impact of Eating Disorders in Adults: A Single Center Experience and Literature Review. **Heart Views**. 16(3): 88–92. 2015.

SCHAG, K.; SCHÖNLEBER, J.; TEUFEL, M.; ZIPFEL, S.; GIEL, K. E. Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder - a systematic review. **Obesity Reviews**, 14(6), 477–495. 2013.

SGARBI, M. T.; SGARBI M. C. T.; OUROFINO E. S.; FONTESA. L. O. S.; SIQUEIRA E. C. Uma análise dos transtornos alimentares: anorexia nervosa e bulimia. **Revista Eletrônica Acervo Médico**. 23(2), e12172. 2023.

SHARP, C.; FREEMAN, C. The Medical Complications of Anorexia Nervosa. *Br J Psychiatry*. 162(4):452-62. 1993.

SILVA, H. G. V.; MAGALHÃES, V. C.; OLIVEIRA, B. A.; ROSA, J. S.; SANTOS, T. T.; MOREIRA, A. B. Características antropométricas e metabólicas em obesos com transtorno alimentar. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, 14(3), 14–19. 2015.

SILVA, H. G. V.; MAGALHÃES, V. C.; OLIVEIRA, B. A.; ROSA, J. S.; SANTOS, T. T.; MOREIRA, A. B. Características antropométricas e metabólicas em obesos com transtorno alimentar. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, 14(3). 2015.

SILVA, N. E. V.; CONFORTIM, H. D. A prática do balé clássico aumenta a prevalência de transtornos alimentares em mulheres. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. 16 96), 46. 2022.

SIMÃO, A. F.; PRECOMA, D. B.; ANDRADE, J. P.; CORREA FILHO, H.; SARAIVA, J. F. K.; OLIVEIRA, G. M. M.; MURRO, A. L. B. I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 101(6). 2013.

SOLMI, F.; MORENO, A. B.; LEWIS, G.; NUNES, M. A.; FONSECA, M. J. M.; GRIEP, R. H. Longitudinal association between binge eating and metabolic syndrome in adults: Findings from the ELSA-Brasil cohort. **Acta Psychiatrica Scand.** 144(5):464-74. 2021.

SPAULDING-BARCLAY, M. A.; STERN, J.; MEHLER, P. S. Cardiac changes in anorexia nervosa. **Cardiol Young**. 26(4):623–628. 2016.

SPRINGALL, G. A. C.; CAUGHEY, M.; ZANNINO, D.; KYPRIANOU, K.; MYNARD, J. P.; RUDOLPH, S. Long-term cardiovascular consequences of adolescent anorexia nervosa. **Pediatr Res**. 94(4):1457-64. 2023.

STICE, E.; JOHNSON, S.; TURGON, R. Eating Disorder Prevention. **Psychiatric Clinics of North America**. 42(2), 309–18. 2019.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**. 283(15), 2008–12. 2000.

SUOKAS, J. T.; SUVISAARI, J. M.; GISSLER, M.; LÖFMAN, R.; LINNA, M. S.; RAEVUORI, A. Mortality in eating disorders: A follow-up study of adult eating disorder patients treated in tertiary care, 1995-2010. **Psychiatr Res**. 210(3):1101-06. 2013.

TITH, R. M.; PARADIS, G.; POTTER, B. J.; LOW, N.; HEALY-PROFITÓS, J. H. E. S. Association of bulimia nervosa with long-term risk of cardiovascular disease and mortality among women. **JAMA Psychiatry**, 77(1):44-51. 2019.

TREASURE, J.; DUARTE, T. A.; SCHMIDT, U. Eating disorders. *Lancet*. 395(10227):899–911. 2020.

TSENG, M. C. M.; CHIEN, L. N.; TU, C. Y.; LIU, H. Y. Mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A population-based cohort study in Taiwan, 2002–2017. **Int J Eat Disord**. 56(6):1135-44. 2023.

VIGO, D. E.; CASTRO, M. N.; DÖRPINGHAUS, A.; WEIDEMA, H.; CARDINALI, D. P.; SIRI, L. N. Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders. **World J Biol Psychiatry**. 9(3):183-89. 2008.

WELLS, G.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. The newscastle ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. **Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute**, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2011.

WESTMORELAND, P.; DUFFY, A.; RIENECKE, R.; GRANGE, D. L.; JOINER, T.; MANWARING, J. Causes of death in patients with a history of severe anorexia nervosa. **J Eat Disord**. 10: 200. 2022.

WHO. HEARTS. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. 2020.

WINKLER, L. A. D.; BILENBERG, N.; HORDER, K.; STOVING, R. K. Does specialization of treatment influence mortality in eating disorders? A comparison of two retrospective cohorts. **Psychiatr Res**. 230(2):165-71. 2015.

YAHALOM, M.; SPITZ, M.; SANDLER, L.; HENO, N.; ROGUIN, N.; TURGEMAN Y. The significance of bradycardia in anorexia nervosa. **Int J Angiol**. 22(2):83-94. 2013.

YU, Z.; MUEHLEMAN, V. Eating Disorders and Metabolic Diseases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 20(3), 2446. MDPI AG. 2023.

ZHAO, D.; LIU, J.; WANG, M.; ZHANG, X.; ZHOU, M. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. **Nature Reviews Cardiology**, 16(4), 203–212. 2019.

ZIPFEL, S.; GIEL, K. E.; BULIK, C. M.; HAY, P.; SCHMIDT, U. Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment. **The Lancet Psychiatry**, 2(12), 1099–1111. 2015.

ZWAAN, M. Binge eating disorder and obesity. **International Journal of Obesity**. 25(S1) S51–55. 2001.

APÊNDICE 1 – REGISTRO PROSPERO

Eating disorders and cardiovascular events: a systematic review

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Cristiane Donin, Miguel Morita Fernandes da Silva, Cassia Cristina Paes de Almeida, Clenise Maria Reis Capellani dos Santos, Monica Augusta Mombelli, Rogerio da Luz, Márcia Rosângela Buzanello. Eating disorders and cardiovascular events: a systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022358832 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022358832

Review question

Are eating disorders risk factors for cardiovascular events?

Searches

The following databases will be searched: Web of Science, PubMed, Embase, Psycinfo, Scopus and LILACS. In addition, grey literature will be searched via Google Scholar, LIVIVO and Dissertation and Theses Global (ProQuest). The reference lists and citations of all included studies were reviewed. Where possible, authors of included studies were contacted and consulted about additional published and unpublished studies. No language restrictions were applied.

Search strategy

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/99a11825-8ef7-4cdd-84be-3c67bbcbf6d3-4a14ab2e/relevance/1>

Types of study to be included

Inclusion: only observational studies: cohort, case-control and cross-sectional.

Exclusion: case studies, case reports, clinical trials, literature reviews and editorials.

Condition or domain being studied

Feeding and eating disorders is a group of disorders characterized by physiological and psychological disturbances in appetite or food intake.

Participants/population

Inclusion criteria:

Individuals with a clinical diagnosis for eating disorders including binge eating disorder, bulimia, anorexia and unspecified eating disorder. According to ICD- 8, 9, 10 or 11, Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders III, IV or V (DSM-III, DSM-IV and DSM-5) criteria. Any age, without restriction to gender. There will be no limitation of publication period or language.

Exclusion criteria:

Studies whose texts are not available in full, reviews, letters, personal opinions, books and book chapters will be excluded. Also those that use animal samples.

Intervention(s), exposure(s)

Eating disorders: binge eating disorder, bulimia, anorexia and unspecified eating disorder.

Comparator(s)/control

General population.

Main outcome(s)

Cardiovascular events: myocardial infarction, stroke and cardiac death.

Additional outcome(s)

Death.

Data extraction (selection and coding)

Two independent reviewers (1R and 2R) will select the included articles in two phases. Firstly (phase-1), the two reviewers will evaluate the titles and abstracts according the eligibility criteria; secondly (phase-2), they will view full-texts and select articles by the same criteria as phase-1; then, they will crosscheck all the information found. If disagreements arise, a third reviewer (3R) will participate before a final decision is made of both phases. If important data for the review are missing or unclear, an attempt will be made to contact the study corresponding author to resolve or clarify the problem.

Risk of bias (quality) assessment

The quality evaluation of the eligible study will be conducted by two researchers using Newcastle Ottawa tool. Two people will be involved in the quality assessment, and disagreements are resolved through consensus or referral to a third person.

Strategy for data synthesis

Aggregate participant data will be used and quantitative synthesis is planned. The pooled will be calculated using random effect model. I^2 will be evaluated the heterogeneity among the studies and subgroups. Sensitivity analysis will be conducted to assess the influence of each study on the combined effects. Visualized asymmetry of funnel plot and Egger regression test will be assessed to conduct publication bias.

Analysis of subgroups or subsets

The analysis of subgroups will be conducted each group stratified by age, gender and type of eating disorder of the participants.

Contact details for further information

Cristiane Donin
crisbuzanello@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Paraná

<https://www.ufpr.br/portalufpr/>

Review team members and their organisational affiliations

Mrs Cristiane Donin. Federal University of Paraná

Dr Miguel Morita Fernandes da Silva. Federal University of Paraná

Miss Cassia Cristina Paes de Almeida.

Dr Clenise Maria Reis Capellani dos Santos. Western Parana State University

Dr Monica Augusta Mombelli. Dynamics of the Falls University Center

Mr Rogerio da Luz. Federal University of Paraná

Dr Márcia Rosângela Buzanello. Western Parana State University

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

23 July 2022

Anticipated completion date

23 January 2023

Funding sources/sponsors

Higher Education Personnel Improvement Coordination - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES)

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Cardiovascular Diseases; Feeding and Eating Disorders; Humans

Date of registration in PROSPERO

19 September 2022

Date of first submission

07 September 2022

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

19 September 2022

19 September 2022

APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS USADAS NAS BASES DE DADOS

Bases de dados	Janeiro /2022	Referências encontradas
PubMed	(((((("Feeding and Eating Disorders"[Mesh] OR "Feeding and Eating Disorders") OR ("Feeding and Eating Disorders"[Title/Abstract]) OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder"[Mesh] OR "Binge-Eating Disorder") OR ("Binge-Eating Disorder"[Title/Abstract]) OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa"[Mesh] OR "Anorexia Nervosa") OR ("Anorexia Nervosa"[Title/Abstract]) OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"[Mesh] OR "Bulimia Nervosa") OR ("Bulimia Nervosa"[Title/Abstract])) AND (((("Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction") OR ("Myocardial Infarction"[Title/Abstract]) OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke"[Mesh] OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death"[Mesh] OR "Death") OR ("Death"[Title/Abstract]) OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death"))	879
Web of Science	TÓPICO: (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")) AND TÓPICO: (("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa"))	776
Embase	('myocardial infarction'/de OR 'myocardial infarctions' OR 'cardiovascular stroke' OR 'cardiovascular strokes' OR 'myocardial infarct'/de OR 'myocardial infarcts' OR 'heart attack'/de OR 'heart attacks' OR 'stroke'/de OR strokes OR 'cerebrovascular accident'/de OR 'cerebrovascular accidents' OR 'cva'/de OR cvs OR 'cerebrovascular apoplexy' OR 'brain vascular accident'/de OR 'brain vascular accidents' OR 'cerebrovascular stroke' OR 'cerebrovascular strokes' OR 'apoplexy'/de OR 'cerebral stroke'/de OR 'cerebral strokes' OR 'acute stroke'/de OR 'acute strokes' OR 'acute cerebrovascular accident' OR 'acute cerebrovascular accidents' OR 'death'/de OR 'determination of death' OR 'cardiac death'/de) AND ('feeding and eating disorders'/de OR 'eating and feeding disorders' OR 'feeding disorders' OR 'feeding disorder'/de OR 'eating disorders'/de OR 'eating disorder'/de OR 'appetite disorders'/de OR 'appetite disorder'/de OR 'binge-eating disorder'/de OR 'binge eating disorder'/de OR 'binge-eating disorders' OR 'anorexia nervosa'/de OR 'anorexia nervosas' OR 'bulimia nervosa'/de)	2204
Livivo	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death")	

	AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	15
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "Stroke" OR "Strokes" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA" OR "CVAs" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Death" OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	2238
Lilacs	((("Myocardial Infarction" OR "Ataque do Coração" OR "Infarto del Miocardio" OR "Stroke" OR "Accidente Vascular Cerebral" OR "Accidente Vascular Cerebral" OR "Cardiac Death" OR "Causas de Muerte" OR "Causa da Morte")) AND (("Feeding and Eating Disorders" OR "Trastornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos" OR "Trastornos de Alimentación y de la Ingestión de Alimentos" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Transtorno da Compulsão Alimentar" OR "Trastorno por Atracón" OR "Anorexia" OR "Anorexia nervosa" OR "Anorexia Nerviosa" OR "Bulimia" OR "Bulimia nervosa" OR "Bulimia Nerviosa"))	13
PsycINFO	((abstract: ("Myocardial Infarction") OR abstract: ("Myocardial Infarctions") OR abstract: ("Cardiovascular Stroke") OR abstract: ("Cardiovascular Strokes") OR abstract: ("Myocardial Infarct") OR abstract: ("Myocardial Infarcts") OR abstract: ("Heart Attack") OR abstract: ("Heart Attacks") OR abstract: (Stroke) OR abstract: (Strokes) OR abstract: ("Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (CVA) OR abstract: (CVAs) OR abstract: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR abstract: ("Brain Vascular Accident") OR abstract: ("Brain Vascular Accidents") OR abstract: ("Cerebrovascular Stroke") OR abstract: ("Cerebrovascular Strokes") OR abstract: (Apoplexy) OR abstract: ("Cerebral Stroke") OR abstract: ("Cerebral Strokes") OR abstract: ("Acute Stroke") OR abstract: ("Acute Strokes") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR abstract: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR abstract: (Death) OR abstract: ("Determination of Death") OR abstract: ("Cardiac Death")) AND (abstract: ("Feeding and Eating Disorders") OR abstract: ("Eating and Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorders") OR abstract: ("Feeding Disorder") OR abstract: ("Eating Disorders") OR abstract: ("Eating Disorder") OR abstract: ("Appetite Disorders") OR abstract: ("Appetite Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorder") OR abstract: ("Binge Eating Disorder") OR abstract: ("Binge-Eating Disorders") OR abstract: ("Anorexia Nervosa") OR abstract: ("Anorexia Nervosas") OR abstract: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((title: ("Myocardial Infarction") OR title: ("Myocardial Infarctions") OR title: ("Cardiovascular Stroke") OR title: ("Cardiovascular Strokes") OR title: ("Myocardial Infarct") OR title: ("Myocardial Infarcts") OR title: ("Heart Attack") OR title: ("Heart Attacks") OR title: (Stroke) OR title: (Strokes) OR title: ("Cerebrovascular Accident") OR title: ("Cerebrovascular Accidents") OR title: (CVA) OR title: (CVAs) OR title: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR title: ("Brain Vascular Accident") OR title: ("Brain Vascular Accidents") OR title: ("Cerebrovascular Stroke") OR title: ("Cerebrovascular Strokes") OR title: (Apoplexy) OR title: ("Cerebral Stroke") OR title: ("Cerebral Strokes") OR title: ("Acute Stroke") OR title: ("Acute Strokes") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR title: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR title: (Death) OR title: ("Determination of Death") OR title: ("Cardiac Death")) AND (title: ("Feeding and Eating Disorders") OR title: ("Eating and Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorders") OR title: ("Feeding Disorder") OR title: ("Eating Disorders") OR title: ("Eating Disorder") OR title: ("Appetite Disorders") OR title: ("Appetite Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorder") OR title: ("Binge Eating Disorder") OR title: ("Binge-Eating Disorders") OR title: ("Anorexia Nervosa") OR title: ("Anorexia Nervosas") OR title: ("Bulimia Nervosa")))) AND ((Any Field: ("Myocardial Infarction") OR Any Field: ("Myocardial Infarctions") OR Any Field: ("Cardiovascular Stroke") OR Any Field: ("Cardiovascular Strokes") OR Any Field: ("Myocardial Infarct") OR Any Field: ("Myocardial Infarcts") OR Any Field: ("Heart Attack") OR Any Field: ("Heart Attacks") OR Any Field: (Stroke) OR Any Field: (Strokes) OR Any Field: ("Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (CVA) OR Any Field: (CVAs) OR Any Field: ("Cerebrovascular Apoplexy") OR Any Field: ("Brain Vascular Accident") OR Any Field: ("Brain Vascular Accidents") OR Any Field:	13

	("Cerebrovascular Stroke") OR Any Field: ("Cerebrovascular Strokes") OR Any Field: (Apoplexy) OR Any Field: ("Cerebral Stroke") OR Any Field: ("Cerebral Strokes") OR Any Field: ("Acute Stroke") OR Any Field: ("Acute Strokes") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accident") OR Any Field: ("Acute Cerebrovascular Accidents") OR Any Field: (Death) OR Any Field: ("Determination of Death") OR Any Field: ("Cardiac Death")) AND (Any Field: ("Feeding and Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating and Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorders") OR Any Field: ("Feeding Disorder") OR Any Field: ("Eating Disorders") OR Any Field: ("Eating Disorder") OR Any Field: ("Appetite Disorders") OR Any Field: ("Appetite Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge Eating Disorder") OR Any Field: ("Binge-Eating Disorders") OR Any Field: ("Anorexia Nervosa") OR Any Field: ("Anorexia Nervosas") OR Any Field: ("Bulimia Nervosa"))))	
Dissertation and Theses Global (ProQuest)	("Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke OR "Cardiovascular Strokes" OR "Myocardial Infarct" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR Stroke OR Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR CVA OR CVAs OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR Apoplexy OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR Death OR "Determination of Death" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Eating and Feeding Disorders" OR "Feeding Disorders" OR "Feeding Disorder" OR "Eating Disorders" OR "Eating Disorder" OR "Appetite Disorders" OR "Appetite Disorder" OR "Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Anorexia Nervosa" OR "Anorexia Nervosas" OR "Bulimia Nervosa")	81
Google scholar (cinzenta)	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	100
Open Grey (cinzenta)	("Myocardial Infarction" OR "Stroke" OR "Cardiac Death") AND ("Feeding and Eating Disorders" OR "Binge Eating Disorder" OR "Anorexia Nervosa" OR "Bulimia Nervosa")	0
Total		6138

APÊNDICE 3 – ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA E SEUS RESPECTIVOS MOTIVOS PARA EXCLUSÃO

Estudos excluídos	Justificativa
Ben-Tovim <i>et al.</i> , 2001	2
Bungardi <i>et al.</i> , 2017	1
Button <i>et al.</i>, 2010	2
Crisp <i>et al.</i> , 1992	2
Crow <i>et al.</i> , 1999	1
ECKERT <i>et al.</i> , 1995	1
Emborg, 1997	1
Fallon <i>et al.</i> , 1991	1
Fichter, 2016	2
Fichter <i>et al.</i> , 2020	4
GUINHUT <i>et al.</i> ,	1
Herzog <i>et al.</i> , 2000	1
Hewitt <i>et al.</i> , 2010	1
Hoang <i>et al.</i> , 2014	1
Hunsuke Edakubo & Fushimi 2020	2
Madsen <i>et al.</i> , 1996	2
Muir & Palmer, 2004	1
Norring & Sohlberg, 1993	1
Patton, 1988	1
Quadflieg <i>et al.</i> , 2019	1
Roche <i>et al.</i> , 2004	3
Rosling <i>et al.</i> , 2002	2
Warrings <i>et al.</i> , 2012	1
Winkler <i>et al.</i> , 2015	2

Legenda: 1 = delineamento do estudo inadequado; 2 = sem comparador válido; 3 = sem os desfechos alvo;

4 = coorte de outro estudo.

ANEXO 1 – Checklist Prisma



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pages 1 and 2
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pages 2 and 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 4
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 4
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pages 4 and 5
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Pages 28 to 30
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.	Pages 4 and 5
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.	Page 5
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.	Page 5
	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.	Page 5
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.	Page 5
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.	Pages 5 and 6
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)).	Page 5
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pages 5 and 6
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Pages 5 and 6
	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.	Pages 5 and 6
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 6
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Pages 5 and 6
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Not applicable



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
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.	Pages 5 and 6
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Pages 6 and 30
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pages 5-14
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 15
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.	Pages 17 to 19
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Not applicable
	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.	Pages 16 to 19
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Pages 16 and 17
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Pages 16 and 18
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Not applicable
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pages 19 to 21
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pages 19 to 21
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 22
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pages 22 and 23
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.	Pages 3 and 23
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Pages 3 and 23
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 23
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 23
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.	Not applicable

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 2 – FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS METODOLÓGICO

Ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para avaliação da qualidade metodológica de estudos de coorte

Seleção (maximo 4 estrelas)	Escore
1) Reapresentatividade da coorte exposta	☆
a) Verdadeiramente, representativa da (descrever) _____ média na comunidade	☆
b) Um pouco representativa da _____ média na comunidade	
c) Grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários, crianças das escolas X e Y	
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, por exemplo, registros cirúrgicos	☆
b) Entrevistas estruturadas	☆
c) Autorrelato escrito	
d) Sem descrição	
4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	
a) Sim	☆
b) Não	
Comparabilidade (máximo 2 estrelas)	
1) Comparabilidade da coorte baseada no desfecho ou 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 (máximo 3 estrelas)	

1) Determinação do desfecho	
a) Avaliação cega independente	☆
b) Vinculação de registros	☆
c) Autorrelato	
d) Sem descrição	
2) O seguimento foi longo o suficiente para a ocorrência dos desfechos?	
a) Sim (escolha um período de seguimento adequado para o desfecho de interesse)	☆
b) Não	
3) Adequação do seguimento das coortes	
a) Seguimento completo – todos os indivíduos considerados	☆
b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > ____% (selecione um % adequado) de seguimento, ou de descrição fornecida daqueles perdidos	☆
c) Taxa de seguimento < ____% (selecione um % adequado) e sem descrição das perdas	
d) Nenhuma declaração	

Fonte: Bitencourt et al. (2021)