

**Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia**



Tese de doutorado

**Associação independente, estratificada e conjunta entre atividade física e comportamento
sedentário com desfechos cardiovasculares em adultos e idosos**

Charles Phillipe de Lucena Alves

Pelotas, 2025

Charles Phillipe de Lucena Alves

Associação independente, estratificada e conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com desfechos cardiovasculares em adultos e idosos

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Inácio Crochemore Mohnsam da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Caldas Costa

Pelotas, 2025

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

A472a Alves, Charles Philipe de Lucena

Associação independente, estratificada e conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com desfechos cardiovasculares em adultos e idosos [recurso eletrônico] / Charles Philipe de Lucena Alves ; Inácio Crochemore M. Silva, orientador ; Eduardo Caldas Costa, coorientador. — Pelotas, 2025.
263 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2025.

1. Epidemiologia. 2. Atividade física. 3. Comportamento sedentário. 4. Desfechos cardiovasculares. I. Silva, Inácio Crochemore M., orient. II. Costa, Eduardo Caldas, coorient. III. Título.

CDD 614.4

Charles Phillipe de Lucena Alves

Associação independente, estratificada e conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com desfechos cardiovasculares em adultos e idosos

Data de defesa: 07 de Maio de 2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Inácio Crochemore Mohnsam da Silva (Presidente da banca e orientador)

Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Eduardo Caldas Costa (coorientador)

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Daniel Umpierre (examinador externo)

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Pedro Rodrigues Curi Hallal (examinador interno)

Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Bruna Gonçalves Cordeiro da Silva (examinadora interna)

Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, em especial, por sempre terem me
fornecido suporte e me guiado para o caminho do bem.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por ter sido meu suporte diário durante todo esse período doutorado. Deus, sei que mesmo repleto de falhas, deixo aqui o meu singelo: perdoe-me por todas as vezes que eu errei contigo. Muito obrigado por ter sido meu guia durante essa trajetória e por não ter deixado-me desistir.

Aos meus pais, Conceição e Netinho, por sempre me apoiarem nessa trajetória e me fornecerem suporte (e.g., alimentação, moradia, conversas, etc.) para que eu pudesse continuar firme e forte. Lembrei-me de uma frase que com certeza faz jus aos momentos em que pensei que não iria conseguir: “se for difícil pra você, faça por alguém”. Aqui, no mesmo parágrafo, cito meus irmãos Charliany e Antônio. Obrigado por tudo, queridos. Amo todos vocês.

Obrigado aos meus avós (in memoriam) tios e primos por sempre me apoiarem. O suporte de vocês e as palavras foram fundamentais.

Muito obrigado a todos os meus amigos estiveram comigo. Com certeza sei que posso contar com vocês. Não vou citar nomes, porque posso cometer algum equívoco e, eventualmente, esquecer algum. Mas, vocês estão sempre aqui no meu coração. Contem sempre comigo.

Agora, passeando pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel), gostaria de agradecer ao GEPEA (Grupo de Estudo e Pesquisa em Acelerometria). Com certeza, todas as discussões saudáveis que tivemos foi extremamente importante para o meu aprendizado. Em segundo lugar, à todos os amigos que fiz durante o processo de doutorado, seja em sala de aula ou for a dele. À Dani, da secretaria, que sempre se mostrou disposta para ajudar no que fosse possível. Aos participantes da coorte de 1982 que contribuíram e compartilharam experiências sem esperar absolutamente nada em troca.

Por último, gostaria de agradecer a duas pessoas: meu orientador (Inácio) e meu coorientador (Eduardo). Inácio, você é uma das pessoas mais humanas, íntegras e refinadas que já conheci na vida. Acredite, sem você como orientador, eu não teria conseguido. Eu aprendi e continuo aprendendo muito com você. Eu peço perdão por todas as vezes em que eu te decepcionei. Já te confessei que queria ter feito mais, mas por vários motivos, eu não consegui. Então, perdoe-me. No entanto, estou confiante que teremos outras oportunidades. Obrigado por tudo. Sou seu fã, meu querido!

Eduardo, assim como Inácio, você é uma inspiração para mim, tanto no meio pessoal, quanto no meio profissional/pesquisa. Vocês dois foram fundamentais para que eu pudasse evoluir e ter minha tese pronta. Obrigado também por todos os entendimentos (desde a época do mestrado), e perdo-me se em algum momento eu te decepcionei. Sou seu fã demais também. Obrigado por todas as oportunidades. Agora, é hora de irmos para Nova Zelândia trabalharmos juntos. Uma baita oportunidade de ouro que você me deu. É hora de abraçar! Gratidão sempre, meu querido.

À CAPES pela concessão da bolsa, que, obviamente, possibilitou a realização do meu doutorado.

Agora, por último, mas não menos importante, obrigado, Sci-Hub. Sua contribuição para tornar a ciência aberta foi/é essencial.

RESUMO

DE LUCENA ALVES, Charles Phillipe. **Associação independente, estratificada e conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com desfechos cardiovasculares em adultos e idosos.** Orientador: Inácio Crochemore da Silva. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2025.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito no Brasil, representando um grande desafio para a saúde pública. O monitoramento e controle de fatores de risco como hipertensão, obesidade e elevados indicadores antropométricos (ex.: circunferência da cintura) e escores cardiometabólicos são fundamentais para prevenir sua progressão. Entre os fatores modificáveis, a atividade física (AF) e o tempo sedentário (TS) se destacam, pois a prática regular de AF contribui para a saúde do coração, enquanto longos períodos em comportamento sedentário podem aumentar o risco cardiovascular. Diante disso, esta tese investigou a associação entre AF, TS e desfechos cardiovasculares em adultos e idosos, sendo composta por três artigos científicos. O primeiro, uma revisão sistemática, examinou as abordagens metodológicas e os principais achados sobre as associações independentes, estratificadas e conjuntas entre TS, AF e desfechos cardiovasculares. Os resultados indicaram que o TS esteve positivamente associado e a AF inversamente associada aos desfechos. Além disso, um maior impacto do TS foi observado em indivíduos com baixa AF, enquanto níveis mais altos de AF atenuaram, mas não eliminaram, seus efeitos negativos. A análise conjunta apontou maior risco cardiovascular em pessoas com alto TS e baixa AF, bem como risco elevado em combinações intermediárias. O segundo artigo, analisou as associações independentes, estratificadas e conjuntas entre AF, TS e fatores de risco cardiovasculares, incluindo pressão arterial, composição corporal e saúde cardiometabólica. Foram analisados dados da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1982, mais especificamente os dados dos acompanhamentos dos 30 e 40 anos. A atividade física foi coletada por acelerometria e questionário, enquanto o comportamento sedentário foi avaliado por acelerometria. Os resultados mostraram que as associações foram inconsistentes ou inexistentes ao longo das diferentes análises. Há, de fato, uma relação complexa entre atividade física, comportamento sedentário e desfechos cardiovasculares. Por fim, o terceiro artigo, investigou essas associações independentes, estratificadas e conjuntas entre AF e TS com eventos cardiovasculares maiores (ECM) em uma coorte de idosos. A coorte “Como vai?” foi iniciada com um estudo de base populacional em 2014 e os ECM foram avaliados 2.6 anos depois da linha de base, incluindo Mortalidade por todas as causas, insuficiência cardíaca e isquemia. A análise independente mostrou que o TS não esteve associado aos ECM quando ajustado para AF de moderada a vigorosa (AFMV). No entanto, indivíduos no maior tercil de AFMV apresentaram menor risco de ECM, mesmo após ajuste para TS e histórico de ECM não fatais. Já as análises estratificadas e conjuntas de TS e AFMV com

ECM não foram estatisticamente significativas. Esses achados reforçam a importância da AF na redução do risco cardiovascular e sugerem que o impacto do TS pode depender do nível de AF.

Palavras-chaves: atividade física, comportamento sedentário, eventos cardiovasculares, fatores de risco cardiovasculares

ABSTRACT

DE LUCENA ALVES, Charles Phillipe. **Independent, stratified, and joint associations of physical activity and sedentary behavior with cardiovascular outcomes in adults and older adults.** Advisor: Inácio Crochemore da Silva. Thesis (Ph.D. in Epidemiology). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2025.

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Brazil, representing a major public health challenge. Monitoring and controlling risk factors such as hypertension, obesity, elevated anthropometric indicators (e.g., waist circumference), and cardiometabolic scores are essential to prevent their progression. Among the modifiable factors, physical activity (PA) and sedentary time (ST) stand out, as regular PA contributes to heart health, while prolonged sedentary behavior may increase cardiovascular risk. In this context, this thesis investigated the association between PA, ST, and cardiovascular outcomes in adults and older adults, and is composed of three scientific articles. The first, a systematic review, examined the methodological approaches and main findings on the independent, stratified, and joint associations between ST, PA, and cardiovascular outcomes. The results indicated that ST was positively associated, and PA was inversely associated with the outcomes. Moreover, a stronger impact of ST was observed in individuals with low PA, whereas higher levels of PA attenuated—but did not eliminate—its negative effects. The joint analysis indicated a higher cardiovascular risk in individuals with high ST and low PA, as well as elevated risk in intermediate combinations. The second article analyzed the independent, stratified, and joint associations between PA, ST, and cardiovascular risk factors, including blood pressure, body composition, and cardiometabolic health. Data were drawn from the 1982 Pelotas Birth Cohort, specifically from the 30- and 40-year follow-ups. Physical activity was measured by accelerometry and questionnaire, while sedentary behavior was assessed by accelerometry. The results showed that the associations were inconsistent or nonexistent across the different analyses. Indeed, there is a complex relationship between physical activity, sedentary behavior, and cardiovascular outcomes. Finally, the third article investigated these independent, stratified, and joint associations between PA and ST with major adverse cardiovascular events (MACEs) in a cohort of older adults. The "Como vai?" cohort began as a population-based study in 2014, and MACEs were assessed 2.6 years after baseline, including all-cause mortality, heart failure, and ischemia. The independent analysis showed that ST was not associated with MACEs after adjustment for moderate-to-vigorous physical activity (MVPA). However, individuals in the highest tertile of MVPA had a lower risk of MACEs, even after adjusting for ST and history of non-fatal MACEs. Stratified and joint analyses of ST and MVPA with MACEs were not statistically significant. These findings reinforce the importance of PA in reducing cardiovascular risk and suggest that the impact of ST may depend on PA levels.

Keywords: physical activity, sedentary behavior, cardiovascular events, cardiovascular risk factors.

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

AF	Atividade Física
AFMV	Atividade Física Moderada-Vigorosa
AFL	Atividade Física Leve
AHA	American Heart Association
AVC	Acidente vascular cerebral
CS	Comportamento sedentário
DCNT	Doenças Crônicas não-transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DAC	Eventos cardiovasculares maiores
ECM	Eventos cardiovasculares maiores
IF	Inatividade Física
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
METs	Metabolic equivalent
WHO	World Health Organization

APRESENTAÇÃO

A tese descrita a seguir é um requisito parcial para conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia pelo programa de Pós-graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas, do aluno Charles Phillipe de Lucena Alves, sob orientação do prof. Dr. Inácio Crochemore e coorientação do prof. Dr. Eduardo Caldas Costa.

Elaborada conforme as normas do PPGEPI, esta tese é composta por 5 seções principais, sendo elas: 1) projeto de pesquisa aprovado pela banca examinadora em 23/03/2022; 2) alterações no projeto de pesquisa, modificações realizadas após a qualificação do projeto; 3) relatório do trabalho de campo; 4) três artigos desenvolvidos durante o período de doutoramento; 5) nota à imprensa para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica, contendo uma síntese dos principais resultados observados nos artigos. Após a última seção, uma conclusão contendo uma síntese dos principais achados da tese.

Os artigos que compõem a tese, que serão apresentados para a banca examinadora estão descritos a seguir, organizados de acordo com o formato requerido pelas revistas as quais foram ou serão submetidos.

Artigo original 1. Intitulado como *Independent, Stratified, and Joint Associations of Sedentary Time and Physical Activity With Cardiovascular Disease: A Systematic Review* está publicado no *Journal of Physical Activity and Health*, volume 21, edição 10, interval de páginas 980-989. O objetivo desse artigo foi examinar as abordagens metodológicas e os principais resultados da associação independente, estratificada e conjunta do tempo sedentário (TS) e da atividade física (AF) nos desfechos de doenças cardiovasculares.

Artigo original 2. Intitulado como *Associations of sedentary time and physical activity with cardiovascular risk factors: independent, stratified, and joint analyses in the Pelotas (Brazil)*

1982 Birth Cohort foi escrito com o objetivo de identificar associações independentes, estratificadas e conjuntas de comportamento sedentário e atividade física com fatores de risco cardiovasculares na coorte de pelotas de 1982. Esse artigo será submetido no The Journal of The American Medical Directors Association (JAMDA).

Artigo original 3. Intitulado como “Independent, stratified, and joint associations of sedentary time and physical activity with major adverse cardiovascular events in older adults: Findings from a population-based cohort (“COMO VAI?” Study)” foi escrito com o objetivo de identificar associações independentes, estratificadas e conjuntas de comportamento sedentário e atividade física e eventos cardiovasculares maiores em uma coorte de idosos de Pelotas/RS. Esse artigo será submetido na BMC Geriatrics.

SUMÁRIO

SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA	13
SEÇÃO II. ALTERAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA	14
SEÇÃO III. RELATÓRIO DE CAMPO	18
SEÇÃO IV. ARTIGOS	46
SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA	173
CONCLUSÃO	176

SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA

Projeto de pesquisa qualificado em Março de 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Projeto de pesquisa

**ASSOCIAÇÃO CONJUNTA DE ATIVIDADE FÍSICA E COMPORTAMENTO
SEDENTÁRIO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES**

Charles Phillipe de Lucena Alves

Pelotas, 2022

ASSOCIAÇÃO CONJUNTA DE ATIVIDADE FÍSICA E COMPORTAMENTO
SEDENTÁRIO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Inácio Crochemore Mohnsam da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Caldas Costa

Pelotas, 2022

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Estratégia de busca e critérios de inclusão para revisão sobre atividade física, comportamento sedentário e eventos e fatores de risco cardiovasculares	15
2.2	Revisão de literatura – atividade física e comportamento sedentário com eventos e fatores de risco cardiovasculares	20
2.3	Características dos estudos incluídos na revisão 1	21
2.4	Características dos estudos incluídos na revisão 2	23
	Síntese dos principais estudos	25
2.5	Atividade física, eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares:	25
2.6	Potenciais mecanismos – plausibilidade biológica	27
2.7	Comportamento sedentário, eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares	28
2.8	Potenciais mecanismos – plausibilidade biológica	31
2.9	Associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares	33
2.10	Conclusões e perspectivas futuras	38
3	JUSTIFICATIVA	39
4	MARCO TEÓRICO	41
5	OBJETIVOS	43
5.1	Objetivo geral	43
5.2	Objetivos específicos	43
6	MÉTODOS	44
6.1	Metodologia do estudo 1	44
6.2	Delineamento do estudo	44
6.3	Busca da literatura, seleção dos estudos e critérios de elegibilidade	44
6.4	Crítérios de elegibilidade	45
6.5	Extração de dados	46
6.6	Avaliação do desfecho	46

6.7	Eventos cardiovasculares maiores (ECM)	46
6.8	Risco de viés.....	46
6.9	Síntese quantitativa e qualitativa dos resultados	47
6.10	Metodologia do estudo 2 e 3	47
6.11	Delineamento do estudo	48
6.12	Crerios de elegibilidade	49
6.13	Variáveis.....	49
6.14	Exposições.....	53
6.15	Mensuração da atividade física e comportamento sedentário por acelerometria – artigo 2 e 3	53
6.16	Mensuração da atividade física e comportamento sedentário por autorrelato	54
6.17	Avaliação dos dados da atividade física medida por autorrelato – artigos 2 e 3	55
6.18	Medidas de desfecho e operacionalização	55
6.19	Pressão arterial sistólica e diastólica	55
6.20	Velocidade de onda de pulso.....	56
6.21	Medidas antropométricas	56
6.22	Composição corporal.....	56
6.23	Plano de análise de dados – artigos 2 e 3	57
6.24	Potenciais fatores de confusão	61
6.25	Aspectos éticos e riscos e benefícios para os voluntários	62
REFERÊNCIAS.....		63
APÊNDICE.....		73

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Estratégia de busca da revisão sistemática 1 (PubMed, Embase, Web of Science e Scopus)	16
Quadro 2	Estratégia de busca (PubMed, Embase e Web of Science)	19
Quadro 3	Variáveis que serão mensuradas e avaliadas na coorte de 1982 aos 22, 30 e 40 anos.....	50
Quadro 4	Artigos incluídos na revisão de literatura de atividade física, comportamento sedentário e fatores de risco cardiovasculares (n=15)	69
Quadro 5	Artigos incluídos na revisão de literatura de atividade física, comportamento sedentário e eventos cardiovasculares maiores (n=9)	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	História natural das doenças cardiovasculares e os fatores de riscos modificáveis e não modificáveis (adaptado de Christopher J. O'Donnell, 2008)	20
Figura 2	Fluxograma dos artigos incluídos na revisão 1 (AF, CS e ECM)	22
Figura 3	Fluxograma dos artigos incluídos na revisão 2 (AF, CS e fatores de risco cardiovasculares)	24
Figura 4	Associação entre atividade física e incidência de doenças cardiovasculares (ADAPTADO de Peter T. Katzmarzyk, 2020)	25
Figura 5	Dose-resposta da associação entre tempo de CS e risco de doenças cardiovasculares	28
Figura 6	Potenciais mecanismos para o risco de doenças cardiovasculares induzido pela posição sentada (ADPTADO e TRADUZIDO de David W. Dunstan, 2021). Abreviaturas: ET1, endotelina 1; GLUT4, transportador de glicose tipo 4; NO, óxido nítrico	30
Figura 7	Resumo dos mecanismos potenciais subjacentes ao risco de doença cardiovascular induzida pela posição sentada (ADPTADO e TRADUZIDO de Sophie Carter, et al., 2017)	31
Figura 8	Conceitualização da associação entre CS desfechos cardiometabólicos e mortalidade, com a AF atuando como um efeito modificador. LIPA, light intensity physical activity; MVPA, moderate to vigorous physical activity; PA, physical activity (adaptado de STAMATAKIS et al, 2019)	32
Figura 9	Associação entre atividade física semanal de intensidade moderada a vigorosa e mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) ao longo dos níveis de tempo diário sentado. Nessa análise, 2,5, 16, 30 e 35,5 MET-h / sem correspondem a aproximadamente 5, 25–35, 50–65 e 60–75 min de atividade física diária de intensidade moderada, respectivamente. O grupo de referência é <4 h / dia sentado e ≥35,5 MET-h / semana de AFMVA figura é extraída de dados apresentados na meta-análise de Ekelund et al. TRADUZIDO e ADAPTADO de Peter T. Katzmarzyk, et al (2020)	35
Figura 10	Modelo conceitual hierarquizado na associação entre AF e CS com fatores de risco e eventos cardiovasculares	41
Figura 11	Acompanhamento da coorte de Pelotas de 1982 (RS)	48
Figura 12	Gráfico acíclico direcionado que apresenta as relações entre exposições e desfechos.....	60

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AF	Atividade Física
AFMV	Atividade Física Moderada-Vigorosa
AFL	Atividade Física Leve
AHA	American Heart Association
AVC	Acidente vascular cerebral
CS	Comportamento sedentário
DCNT	Doenças Crônicas não-transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DAC	Eventos cardiovasculares maiores
ECM	Eventos cardiovasculares maiores
IF	Inatividade Física
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
METs	Metabolic equivalent
WHO	World Health Organization

RESUMO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortes no Brasil e no mundo, acarretando gastos exorbitantes com saúde pública, e, principalmente, diminuindo expectativa e qualidade de vida. Na última atualização da *American Heart Association*, foram listados alguns fatores de riscos modificáveis com potencial de melhorar a saúde cardiovascular e prevenir eventos cardiovasculares, e, dentre esses fatores, está a atividade física. Por outro lado, a inatividade física e comportamento sedentário são fatores de riscos importantes para desfechos em saúde, sobretudo por provocar alterações negativas em fatores de risco cardiovasculares (e.g., pressão arterial, composição corporal, perfil lipídico, entre outros). Dito isso, evidencia-se que a avaliação da associação de atividade física e/ou comportamento sedentário de forma isolada com os fatores de risco cardiovasculares citados anteriormente é a abordagem dominante na literatura. No entanto, ainda se sabe pouco sobre a associação conjunta da atividade física e comportamento sedentário, permitindo identificar se existe uma quantidade de atividade física que é necessária para eliminar ou atenuar os efeitos deletérios do comportamento sedentário sobre fatores de risco cardiovasculares. Portanto, os objetivos desta tese são: (1) revisar a literatura sobre associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares, avaliando abordagens analíticas e resultados em relação a avaliação conjunta ou isolada dos comportamentos; (2) avaliar as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário com fatores de risco cardiovasculares em adultos de meia-idade; (3) avaliar a distribuição da combinação de prática de atividade física e comportamento sedentário de adultos entre os 30 e 40 anos de idade em diferentes níveis sociodemográficos e biológicos. O primeiro artigo, por meio de uma revisão sistemática da literatura em estudos de coorte prospectiva, vai avaliar, em uma abordagem metodológica, lacunas, definições sobre “associação conjunta” e seus impactos nos resultados encontrados. Para os dois artigos originais, serão utilizados os dados da coorte de nascimento de Pelotas/RS, que foi iniciada com um inquérito de saúde perinatal incluindo 6.011 crianças nascidas nas maternidades de Pelotas em 1982. Nesse sentido, 5.914 crianças nascidas vivas vêm sendo acompanhadas em diferentes fases da vida. O segundo artigo investigará as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, mensuradas por acelerometria e autorrelato, no acompanhamento de 30 anos, com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos. O terceiro artigo investigará a distribuição da combinação de atividade física e comportamento sedentário de adultos de meia-idade entre 30 e 40 anos de idade, estratificado em diferentes níveis sociodemográficos e biológicos. Finalmente, nossos resultados poderão contribuir com a literatura biomédica, fornecendo suporte para clínicos, pesquisadores e entidades de saúde acerca das associações de atividade física e comportamento sedentário com fatores de risco cardiovasculares, além de esclarecer como essas variáveis se distribuem aos 30 e 40 anos de idade em diferentes estratos sociodemográficos e biológicos.

Palavras-chave: atividade física; comportamento sedentário; fatores de risco cardiovasculares; eventos cardiovasculares.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading causes of death in Brazil and in the world, causing exorbitant health expenditures and decreasing life expectancy and quality of life. In the latest update from American Heart Association, some modifiable risk factors with the potential to improve cardiovascular health and prevent cardiovascular events were listed, and among these factors is physical activity. On the other hand, physical inactivity and sedentary behavior are important risk factors for negative health outcomes, as they cause changes in health, as well as changes in cardiovascular risk factors (e.g., blood pressure, lipid profile, among others). That said, it is evident that the assessment of the association of physical activity and/or sedentary behavior in isolation with cardiovascular risk factors, as above-mentioned, is the dominant approach in the literature. However, little is known about the joint association of physical activity and sedentary behavior, allowing to identify whether there is an amount of physical activity that is necessary to eliminate or attenuate the deleterious effects of sedentary behavior on cardiovascular risk factors. Therefore, the aim of this thesis are: (1) to review a literature review on the joint association of physical activity and sedentary behavior with cardiovascular events, evaluating analytical approaches and results in relation to the joint or isolated association of behaviors; (2) to assess the joint association of physical activity and sedentary behavior with cardiovascular risk factors in middle-aged adults and (3) to assess the distribution of the combination of physical activity and sedentary behavior in adults between 30 and 40 years of age at different sociodemographic and biological levels. The first article, through a systematic review of the literature on prospective cohort studies, will assess, in a methodological approach, gaps, definitions of “joint association” and their impacts on the results found. For the two original articles, data from the birth cohort of Pelotas/RS will be used, which began with a perinatal health survey including 6,011 children born in maternity hospitals in Pelotas in 1982. In this sense, 5,914 children’s live births were included in follow-up studies and are being followed at different stages of life. The second article will investigate the joint associations of physical activity and sedentary behavior, measured by accelerometry and self-reported, in the 30-year follow-up, with risk cardiovascular risk factors at age 40. The third article will investigate a distribution of physical activity and sedentary behavior in middle-aged adults between 30 and 40 years of age, stratified in different sociodemographic and biological level. Finally, our results may contribute with the biomedical literature, providing support for clinicians, researchers and health entities about the associations of physical activity and sedentary behavior with cardiovascular risk factors, in addition to clarifying how these variables are distributed at 30 and 40 years of age in different sociodemographic and biological levels.

Key-words: Physical activity; sedentary behavior; cardiovascular risk factors and cardiovascular events.

ARTIGOS PLANEJADOS

- I. **Artigo de revisão** – Joint associations of physical activity and sedentary time with major adverse cardiovascular events: a comprehensive methodological approach
- II. **Artigo 2** - Joint associations of accelerometer-measured and self-reported physical activity and sedentary time with cardiovascular risk factors in adults: Findings from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study
- III. **Artigo 3** – Physical activity and sedentary behavior profile measured by accelerometry and self-report between age 30 and 40: analysis from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study

INTRODUÇÃO

Anualmente, a *American Heart Association (AHA)*, em conjunto com o *National Institutes of Health (NIH)* e outras agências governamentais, publicam um documento que reúne estatísticas relacionadas com fatores de risco e eventos cardiovasculares (e.g., infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, etc.) (VIRANI et al., 2021). Via de regra, esse modelo de atualização epidemiológica promovido pela AHA trata-se um recurso importante para o público leigo, clínicos, pesquisadores e formuladores de políticas públicas, para promover uma redução na mortalidade precoce, melhora da qualidade de vida e redução na carga de doenças cardiovasculares (VIRANI et al., 2021).

Adicionalmente, não é de hoje que as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortes no Brasil e no mundo (OLIVEIRA et al., 2020; VIRANI et al., 2021). Por exemplo, de todas as mortes por Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT's) no mundo, cerca de 17 milhões são causadas por doenças cardiovasculares (VIRANI et al., 2021). No Brasil, cerca de 72% das mortes são resultantes de DCNTs, sendo que 30% dessas mortes são atribuídas às doenças cardiovasculares, que atingem homens e mulheres de todas as raças e idades, mas com uma maior incidência em homens, e em pessoas idosas (OLIVEIRA et al., 2020; VIRANI et al., 2021).

Normalmente, a AHA reporta os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares que as pessoas podem melhorar por meio de mudanças no estilo de vida para evitar eventos cardiovasculares adversos precoces, que incluem dois aspectos: **(1)** fatores biológicos (e.g., controle da pressão arterial; perfil lipídico e perfil glicêmico); e **(2)** fatores comportamentais (tabagismo; controle dietético; redução do peso corporal e aumento da atividade física) (VIRANI et al., 2021).

Embora a AHA reporte apenas a atividade física dentro dos aspectos do comportamento de movimento, para a presente tese, iremos focar em três conceitos fundamentais, contemplando grande parte dos aspectos relacionados com o movimento. Primeiramente, atividade física, que é definida qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que requer um mínimo de gasto energético – inclusive, podendo ser utilizados parâmetros de intensidade, volume, frequência, duração, etc.; segundo, o comportamento sedentário, definido como qualquer comportamento de vigília caracterizado por um gasto energético $\leq 1,5$ METs, enquanto sentado, reclinado ou deitado. Terceiro, a inatividade física, que é não-cumprimento das recomendações relacionadas com atividade, e tem sido mencionada como um importante fator de risco para incidência de doenças cardiovasculares, (ARTINIAN

et al., 2010; UNGER et al., 2020; VIRANI et al., 2021). Por exemplo, o artigo de Lee e colaboradores (LEE et al., 2012), de uma série clássica série publicada na *The Lancet (Physical activity 2012)*, aponta que 6% das doenças cardiovasculares podem ser atribuídas à inatividade física.

Nesse sentido, na literatura biomédica tem sido reportado que baixos níveis de atividade física e altas horas de comportamento sedentário, avaliados de forma independente (i.e., normalmente apenas um sendo ajustado para o outro), são associados com uma maior probabilidade de DCNTs (e.g., doença cardiovascular, doenças respiratórias, diabetes mellitus tipo II, câncer, etc.), mortalidade específica (câncer, doença cardiovascular, etc.) e por todas as causas (DE REZENDE et al., 2014; DEMPSEY et al., 2020; DUNSTAN DW CARTER SE, OWEN N., 2020; EKELUND et al., 2016, 2019a, 2019b, 2020; FIGUEIRÓ et al., 2019; GENNUSO et al., 2013). Inclusive, algumas metanálises recentes reportaram que as associações entre comportamento sedentário, morbidades e mortalidade são independentes do nível de atividade física (BISWAS et al., 2015; PATTERSON et al., 2018a).

Adicionalmente, atividade física e comportamento sedentário também são associados com importantes fatores de risco cardiovasculares (e.g., síndrome metabólica; glicose em jejum elevada; perfil lipídico alterado; obesidade, etc.) (BELL et al., 2014; KNAEPS et al., 2018; LAURSEN et al., 2012; PICAET et al., 2016; SAUNDERS et al., 2013). Nesse sentido, a atividade física atuando como um fator de proteção, isto é, níveis mais altos de atividade física (especialmente moderada-vigorosa) são associados positivamente com alguns fatores de risco cardiovasculares (HDL, por exemplo) e inversamente associados com outros fatores de risco (LDL, colesterol total, triglicerídeos, redução da pressão arterial, etc.). Comportamento sedentário, por outro lado, provoca alterações importantes em fatores de risco cardiovasculares – atuando como fator de risco –, sendo níveis mais altos associados positivamente com o perfil lipídico, glicêmico, pressão arterial e obesidade.

No entanto, embora algumas metanálises venham mostrando um efeito deletério e independente do comportamento sedentário em desfechos em saúde, isso tem sido amplamente discutido e questionado na literatura. Em geral, os estudos que foram incluídos nas metanálises citadas, utilizam a atividade física moderada-vigorosa (AFMV) como um fator de confusão (PATTERSON et al., 2018a). Mas, apesar dessa abordagem não poder ser completamente descartada, ela parece ser insuficiente para o entendimento do efeito independente do comportamento sedentário, sobretudo porque ignora as evidências anteriores sobre um potencial efeito modificador da atividade física moderada-vigorosa (CHASTIN et al., 2021; EKELUND et al., 2016; PETERSEN; BAUMAN; TOLSTRUP, 2016).

Seguindo esse raciocínio, especialmente nos últimos anos, existe uma tendência para investigação da associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com desfechos em saúde, em especial para mortalidade e câncer, sobretudo após atualizações da agenda de comportamento sedentário (DIPIETRO et al., 2020) e artigos reportando que atividade física e comportamento sedentário podem, de alguma forma, atuarem de forma dependente em desfechos relacionados com a saúde (STAMATAKIS et al., 2019a). Inclusive, na última utilização do *Global Recommendations on Physical Activity for Health* (DIPIETRO et al., 2020) foi recomendado fortemente a avaliação conjunta dessas exposições com desfechos em saúde para crianças, adolescentes, adultos e idosos.

Alguns estudos prévios (EKELUND et al., 2016, 2019a, 2019b) que avaliaram a associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com mortalidade geral e específica (i.e., câncer ou doença cardiovascular), reportaram que altos níveis de atividade física moderada-vigorosa, em geral, podem atenuar ou eliminar a associação entre comportamento sedentário e mortalidade. De acordo com o nosso conhecimento, a análise harmonizada de Ekelund e colaboradores, publicado na *The Lancet*, em 2016 (EKELUND et al., 2016), foi um estudo pioneiro onde autores avaliaram e metanalisaram essas associações com dados primários de várias coortes importantes.

Em resumo, os autores criaram grupos de atividade física moderada-vigorosa (muito ativos >35MET-h/sem a muito inativos 2,5MET-h/sem) combinado com categorias de comportamento sedentário (baixo <4h/dia a alto >8h/dia). Como resultado, foi reportado uma dose resposta entre atividade física e comportamento sedentário com mortalidade [i.e., maior mortalidade entre aqueles com uma menor quantidade de atividade física (<2.5 MET-/sem) combinado com alto comportamento sedentário durante o dia (>8h/dia em), quando comparado com o grupo mais ativo (>35,5 MET-h/sem de atividade física moderada-vigorosa) e um menor comportamento sedentário (<4h/dia)]. É importante ponderar que nesse artigo em específico não existe uma dose-reposta entre comportamento sedentário e mortalidade em pessoas muito ativas. Por outro lado, essa relação dose-reposta entre comportamento sedentário e mortalidade é observada nos indivíduos muito inativos. Ainda, segundo os autores, altos níveis de atividade física moderada-vigorosa (i.e., 60-75 minutos/dia) parecem eliminar o risco de mortalidade associada com o tempo sentado. No entanto, altos níveis de atividade física moderada-vigorosa atenuam, mas não eliminam, o risco de mortalidade associada com um alto tempo de tela.

De forma interessante, posteriormente, esses achados foram confirmados com análises objetivas (i.e., através da acelerometria), embora com relações numéricas diferentes em termos de atividade física e comportamento sedentário (EKELUND et al., 2020). Os autores

concluíram que um alto tempo sentado foi associado com uma maior mortalidade em indivíduos menos ativos. Basicamente, cerca de 30-40 minutos de atividade física moderada-vigorosa por dia pode atenuar a associação entre comportamento sedentário e mortalidade. Anteriormente, em outro estudo, altos níveis de atividade física moderada-vigorosa através do autorrelato foi considerado entre 60-75 min/dia(EKELUND et al., 2016), e através de acelerometria, os autores consideraram um média de 35 min/dia(EKELUND et al., 2020). Para tempo sentado, no autorrelato, os autores consideraram valores entre <4h/dia (baixo comportamento sedentário) e >8h/dia (alto comportamento sedentário)(EKELUND et al., 2016). Para acelerometria, os autores consideraram 8,5h/dia como baixo e 10,5h/dia como alto(EKELUND et al., 2020).

Em relação à análise conjunta de atividade física e comportamento sedentário com eventos e fatores de risco cardiovasculares, existem estudos prévios com eventos cardiovasculares, especialmente com análise via autorrelato(BENNETT et al., 2017; CELIS-MORALES et al., 2018; CHOMISTEK et al., 2013; LAMONTE et al., 2020; LIU et al., 2020; MATTHEWS et al., 2012; PETERSEN et al., 2014; STAMATAKIS et al., 2019b; YOUNG et al., 2014). Em geral, há uma heterogeneidade na forma de mensuração da exposição (questionários diversos e com pontes de corte diferentes) e nos desfechos, e isso pode gerar dificuldades nas interpretações, sobretudo porque os resultados são inconclusivos. Por outro lado, em relação às associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário com fatores de risco cardiovasculares, para o nosso conhecimento, não existe nenhum estudo de coorte com esse modelo de análise. A maioria dos estudos nesse sentido possuem um delineamento transversal, impossibilitando qualquer relação temporal entre exposição e desfecho. Por fim, uma grande parte das evidências acessadas avaliam algum modelo de atividade física e/ou comportamento sedentário, mas sempre realizando estratégias de ajustes, mas nunca em uma análise estratificada, sugerindo atividade física como um potencial modificador de efeito.

Cabe destacar ainda que, até onde sabemos, as evidências acerca de tomadas de decisões sobre como avaliar a associação conjunta atividade física e comportamento sedentário não estão estabelecidas de forma clara na literatura. Embora diferentes abordagens sejam bastante utilizadas e plausíveis do ponto de vista epidemiológico e estatístico, o conceito de “associação conjunta”, bem como as vantagens e desvantagens dessas avaliações não são totalmente claras em relação aos desfechos cardiovasculares.

Nesse sentido, outro tópico extremamente importante, e que ainda é medido de forma insuficiente na literatura, é sobre a distribuição da quantidade combinada de atividade física e comportamento sedentário em diferentes grupos populacionais e possíveis variações ao longo

da vida. Portanto, torna-se necessário identificar essas combinações comportamento ao longo do tempo em relação aos diferentes estratos sociodemográficos (sexo, nível socioeconômico, nível educacional, etc.) e biológicos (composição corporal, risco cardiovascular, etc.) visando promover medidas de saúde pública, estimulando o aumento da quantidade de atividade física e redução do comportamento sedentário, sobretudo em grupos populacionais mais frágeis do ponto de vista comportamental e biológico.

Dito isso, com todos os dados e estudos que foram reportados anteriormente, existem alguns tópicos dentro da literatura que precisam de esclarecimentos, a saber: (a) como os autores da literatura de atividade física e comportamento sedentário definem “associações conjuntas” entre esses dois fatores? (b) quais são as vantagens e desvantagens de avaliar essa associação de forma estratificada ou com ajuste entre os comportamentos? (c) quais são as lacunas dentro da área de associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares? (d) quais são as associações de atividade física e comportamento sedentário medidos de conjunta aos 30 anos de idade em fatores de risco cardiovasculares em adultos aos 40 anos? (e) como atividade física e comportamento sedentário se distribuem entre os 30 e 40 anos de idade em diferentes estratos sociodemográficos e biológicos?

REVISÃO DE LITERATURA

Com a intenção de avaliar as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário com eventos e fatores de risco cardiovasculares, a estratégia de busca para revisão de literatura foi dividida, estrategicamente, em duas etapas, a saber: **(1)** revisão de literatura sobre atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores, a qual constituirá o primeiro produto da tese (artigo de revisão); **(2)** revisão de literatura sobre atividade física e/ou comportamento sedentário e fatores de risco cardiovasculares, a qual embasará os dois artigos originais que contemplam adultos de meia idade e que ainda apresentam baixa incidência de eventos cardiovasculares. Nos próximos tópicos, as estratégias de busca e os critérios de inclusão serão reportados.

Estratégia de busca e critérios de inclusão para revisão sobre atividade física, comportamento sedentário e eventos e fatores de risco cardiovasculares

Por se tratar da revisão que culminará no primeiro produto da tese, optamos por fazer uma busca sistemática da literatura já em sua versão completa. Para isso, utilizamos quatro

bases de dados (MEDLINE (via PubMed); web of science; EMBASE e SCOPUS) e a etapa de seleção dos artigos (título e resumo e, posteriormente, texto completo) foi realizada por dois avaliadores independentes. Agora, buscando embasar as decisões metodológicas para os dois artigos originais, onde serão utilizados dados de atividade física e comportamento sedentário aos 30 e 40 anos, de adultos pertencentes à coorte de Pelotas de 1982, optamos por fazer uma busca sistemática da literatura mais simplificada (*rapid review*). Para isso, utilizamos três bases de dados (MEDLINE (via PubMed); web of Science e EMBASE) e a etapa de seleção dos artigos (título e resumo e, posteriormente, texto completo), foi realizada por apenas por um revisor.

Nós utilizamos os seguintes critérios de inclusão: (a) adultos com +18 anos; (b) estudos de coorte prospectiva que avaliaram atividade física e comportamento sedentário via acelerômetro ou autorrelato. Optou-se por incluir apenas estudos de coorte, pois, para o nosso objetivo e para responder a nossa pergunta de pesquisa, não seria adequado incluir estudos transversais porque sofrem com problemas de causalidade reversa; e estudos de intervenções, visto que não seriam plausíveis eticamente e/ou não teriam o tempo de exposição/intervenção prolongado; (c) reportaram dados individuais sobre a exposição (atividade física e comportamento sedentário); (d) reportaram dados individuais sobre o desfecho de interesse (eventos cardiovasculares maiores – para o artigo 2) e fatores de risco cardiovasculares (para o artigo 3); (d) reportaram as estimativas de efeito (razão de riscos; razão de chances; risco relativo com 95% de intervalo de confiança); (e) selecionamos apenas artigos em inglês, português ou espanhol. As estratégias de buscas estão detalhadas nos quadros 1 e 2:

Quadro 1. Estratégia de busca (Pubmed, Embase, Web of Science e Scopus)

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	#1 Sedentary Behavior[MeSH Terms]) OR (Sedentary Behavior[Title/Abstract])) OR (Sedentari[Title/Abstract])) OR (sedentary behavio[Title/Abstract])) OR (Screen time[MeSH Terms])) OR (Screen time[Title/Abstract])) OR (sitting[Title/Abstract])) OR (sitting time[Title/Abstract])) OR (television[Title/Abstract])) OR (tv[Title/Abstract])) OR (video game[Title/Abstract])) OR (computer use[Title/Abstract])) OR (computer time[Title/Abstract])) AND #2 (Exercise Therapy[MeSH Terms]) OR (Exercise[MeSH Terms])) OR (Exercis[Title/Abstract])) OR (Physical Activ[Title/Abstract])) OR (walk[Title/Abstract])) AND #3 (Cardiovascular Disease[MeSH Terms]) OR (cardiomatabolic[Title/Abstract])) OR (cardiovascular[Title/Abstract])) OR (cardiovascular event[Title/Abstract])) OR (coronary[Title/Abstract])) OR (stroke[Title/Abstract])) OR (ischemic[Title/Abstract])) OR (ischaemic[Title/Abstract])) OR (heart disease[Title/Abstract])) OR (heart failure[Title/Abstract])) OR (coronary heart disease[Title/Abstract])) OR (coronary artery disease[Title/Abstract])) OR (angina pectoris[Title/Abstract])) OR (revascularization[Title/Abstract])) OR (hospitalized angina[Title/Abstract])) OR (acute myocardial infarction[Title/Abstract])) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (mortalities[Title/Abstract])) OR (death[Title/Abstract]))
Embase	#1 'sedentary lifestyle'/exp OR 'sedentary lifestyle':ab,ti OR 'sedentary behavior':ab,ti OR 'sedentary behaviour':ab,ti OR 'sedenta:ab,ti' OR 'physical inactivity'/exp OR 'screen time'/exp OR 'screen time':ab,ti OR 'computer use'/exp OR 'computer use':ab,ti OR 'television':ab,ti OR 'TV':ab,ti AND #2 'exercise'/exp OR exercis*:ab,ti OR 'physical activity'/exp OR physical activit*:ab,ti OR walk*ab,ti AND #3 'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease':ab,ti OR 'cardiomatabolic':ab,ti OR 'cardiovascular'/exp OR 'cardiovascular':ab,ti OR cardiovascular event*:ab,ti OR 'coronary':ab,ti OR 'stroke':ab,ti OR ischemic*:ab,ti OR ischaemic*:ab,ti OR 'heart disease':ab,ti OR 'heart failure'/exp OR 'heart failure':ab,ti OR 'coronary artery disease'/exp OR 'coronary heart disease':ab,ti OR 'coronary disease':ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti

	OR 'revascularization':ab,ti OR 'hospitalized angina':ab,ti OR 'acute myocardial infarction':ab,ti OR 'mortality'/exp OR 'mortality':ab,ti OR 'death'/exp/mj OR 'death':ab,ti
Web of Science	#1 TS=(“Sedentary Behavior” OR “Sedentary Behavior” OR Sedentari* OR sedentary behavio* OR “Screen time” OR “Screen time” OR “sitting” OR “sitting time” OR “television” OR “tv” OR “video game” OR “computer use” OR “computer time”) AND #2 TS=(“Exercise Therapy” OR “Exercise” OR Exercis* OR Physical Activ* OR “walk*”) AND #3 TS=("Cardiovascular Disease" OR "cardiometabolic" OR "cardiovascular" OR cardiovascular event* OR "coronary" OR "stroke" OR ischemic* OR ischaemic* OR "heart disease" OR "heart failure" OR "coronary heart disease" OR "coronary artery disease" OR "angina pectoris" OR "revascularization" OR "hospitalized angina" OR "acute myocardial infarction" OR "mortality" OR "mortalities" OR "death")
Scopus	#1 “Sedentary Behavior” OR “Sedentary Behavior” OR Sedentari* OR sedentary behavio* OR “Screen time” OR “Screen time” OR “sitting” OR “sitting time” OR “television” OR “tv” OR “video game” OR “computer use” OR “computer time” AND #2 “Exercise Therapy” OR “Exercise” OR Exercis* OR Physical Activ* OR “walk*” AND #3 "Cardiovascular Disease" OR "cardiometabolic" OR "cardiovascular" OR cardiovascular event* OR "coronary" OR "stroke" OR ischemic* OR ischemic* OR "heart disease" OR "heart failure" OR "coronary heart disease" OR "coronary artery disease" OR "angina pectoris" OR "revascularization" OR "hospitalized angina" OR "acute myocardial infarction" OR "mortality" OR "mortalities" OR "death"

Quadro 2. Estratégia de busca (Pubmed, Embase e Web of Science)

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	#1 Sedentary Behavior[MeSH Terms]) OR (Sedentary Behavior[Title/Abstract])) OR (Sedentari[Title/Abstract])) OR (sedentary behavio[Title/Abstract])) OR (Screen time[MeSH Terms])) OR (Screen time[Title/Abstract])) OR (sitting[Title/Abstract])) OR (sitting time[Title/Abstract])) OR (television[Title/Abstract])) OR (tv[Title/Abstract])) OR (video game[Title/Abstract])) OR (computer use[Title/Abstract])) OR (computer time[Title/Abstract])) AND #2 (Exercise Therapy[MeSH Terms]) OR (Exercise[MeSH Terms])) OR (Exercis[Title/Abstract])) OR (Physical Activ[Title/Abstract])) OR (walk[Title/Abstract])) AND #3 cardiometabolic risk factors[MeSH Terms] OR (cardiometabolic[Title/Abstract]) OR (cardiovascular risk factor*[Title/Abstract])
Embase	#1 'sedentary lifestyle'/exp OR 'sedentary lifestyle':ab,ti OR 'sedentary behavior':ab,ti OR 'sedentary behaviour':ab,ti OR 'sedenta:ab,ti' OR 'physical inactivity'/exp OR 'screen time'/exp OR 'screen time':ab,ti OR 'computer use'/exp OR 'computer use':ab,ti OR 'television':ab,ti OR 'TV':ab,ti AND #2 'exercise'/exp OR exercis*:ab,ti OR 'physical activity'/exp OR physical activit*:ab,ti OR walk*ab,ti AND #3 'cardiometabolic risk'/exp OR 'cardiometabolic risk factor'/exp OR 'cardiovascular risk factor'/exp
Web of Science	#1 TS=(“Sedentary Behavior” OR “Sedentary Behavior” OR Sedentari* OR sedentary behavio* OR “Screen time” OR “Screen time” OR “sitting” OR “sitting time” OR “television” OR “tv” OR “video game” OR “computer use” OR “computer time”) AND #2 TS=(“Exercise Therapy” OR “Exercise” OR Exercis* OR Physical Activ* OR “walk”) AND #3 TS=("cardiometabolic risk factors" OR "cardiometabolic" OR "cardiovascular risk factor")

Revisão de literatura – atividade física e comportamento sedentário com eventos e fatores de risco cardiovasculares

Os resultados da revisão de literatura serão divididos em três principais tópicos, a saber: (a) atividade física, eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares; (b) comportamento sedentário, eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares; e (c) associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares. Do ponto de vista fisiológico e comportamental, os fatores de riscos cardiovasculares são mediadores na cadeia causal das exposições (atividade física e comportamento sedentário) de um dos nossos desfechos, que são os eventos cardiovasculares maiores, conforme a figura 1. Nela, reportamos apenas um modelo teórico simplificado, explicitando apenas níveis mais proximais da associação como aspectos genéticos, comportamentais e biológicos, onde queremos demonstrar apenas as variáveis que estão incluídas dentro de cada fator, criando múltiplas camadas (exemplo: dentro de aspectos comportamentais estão incluídos o consumo de álcool; cigarro; atividade física, etc.). Nesse sentido, julgamos não ser necessário, para esse momento, realizar uma divisão (em tópicos) entre os desfechos de interesse (evento cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares), embora sejam discutidos de forma independente posteriormente.

Para a presente tese, definimos os fatores de risco cardiovasculares como alguns fatores biológicos e comportamentais que podem ser alterados de alguma forma (e.g, pressão arterial elevada; obesidade; perfil lipídico alterado, escores de risco cardiovasculares, rigidez arterial, espessura da carótida, perfil glicêmico, etc.)(AMADID et al., 2018; EKBLOM-BAK et al., 2020). Por outro lado, quando falamos de eventos cardiovasculares maiores, trata-se de um conjunto eventos (e.g., acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, angina, mortalidade por doença cardiovascular, etc.) que são avaliados de forma composta (o desfecho sendo analisado como forma de contagem) ou individual(HOLTERMANN et al., 2021; VISSEREN et al., 2021).

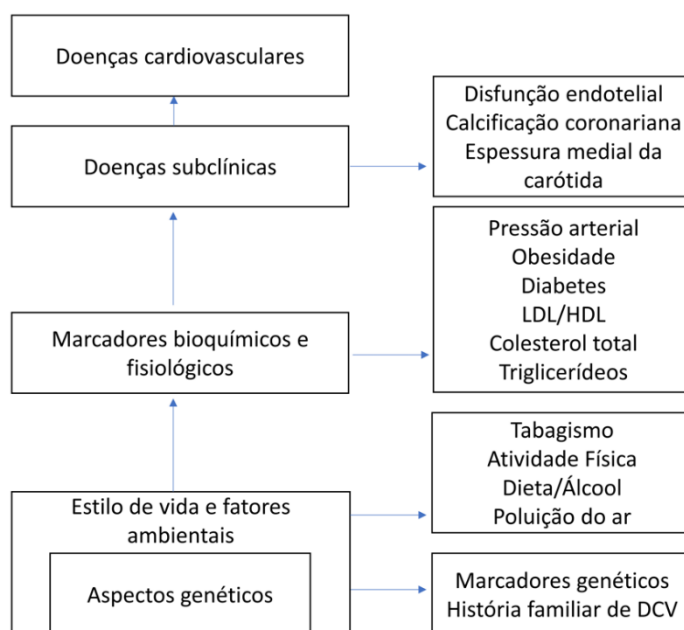


Figura 1. História natural das doenças cardiovasculares e os fatores de riscos modificáveis e não modificáveis (adaptado de Christopher J. O'Donnell, 2008)

Características dos estudos incluídos na revisão 1

Para essa revisão, conforme mostra a figura 2, nós incluímos 40 estudos de coorte que avaliaram atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores em adultos +18 anos. Em função da nossa tese ter foco principal na associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores (identificar lacunas na literatura e avaliar vantagens e desvantagens desse tipo de abordagem) no quadro 5 (apêndice 1) nós incluímos apenas nove estudos que avaliaram essa associação conjunta de atividade física, comportamento sedentário e eventos cardiovasculares. No entanto, para o artigo de revisão em sua versão final, detalharemos todos os estudos incluídos na revisão, fazendo uma análise detalhada de cada um, reportando principalmente de forma descritiva.

Em geral, dos nove estudos incluídos (BENNETT et al., 2017; CELIS-MORALES et al., 2018; CHOMISTEK et al., 2013; LAMONTE et al., 2020; LIU et al., 2020; MATTHEWS et al., 2012; PETERSEN et al., 2014; STAMATAKIS et al., 2019b; YOUNG et al., 2014), quatro foram feitos na América do Norte; três na Europa; um na Ásia e um na Oceania. Os estudos envolveram tanto homens, quanto mulheres, com idade mínima de 35 anos e máxima de 79 anos. Em relação ao tempo de acompanhamento dos estudos, o tempo mínimo foi de 4 anos e o máximo de 14 anos. Em relação à exposição, todos os nove estudos incluídos na revisão mediram atividade física e comportamento sedentário através de autorrelato/questionário. Em

relação ao desfecho, em geral os estudos mensuraram mortalidade por doença cardiovascular; infarto agudo do miocárdio; acidente vascular cerebral; insuficiência cardíaca; doença arterial coronariana e hospitalização por insuficiência cardíaca. Nos estudos incluídos, nenhum desfecho foi contabilizado de forma composta, ou seja, todos foram avaliados de forma individual. A figura 2 apresenta os estudos incluídos e as razões de exclusão da nossa revisão e os principais resultados são apresentados no apêndice 1.

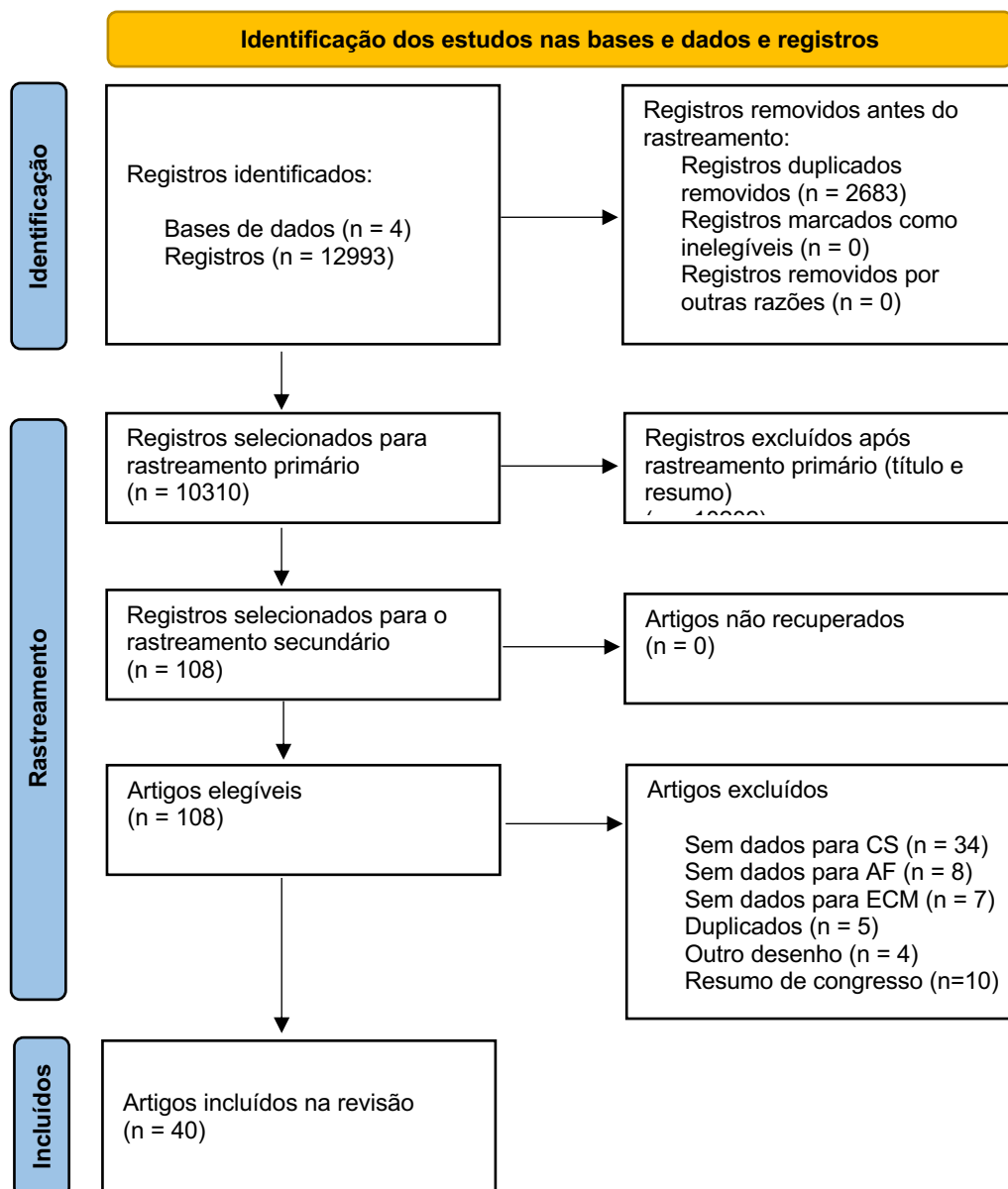


Figura 2. Fluxograma dos artigos incluídos na revisão 1

Características dos estudos incluídos na revisão 2

Como reportado no fluxograma abaixo (figura 3), nós incluímos 15 estudos de coorte prospectiva que avaliaram atividade física e/ou comportamento sedentário com fatores de risco cardiovasculares em adultos +18 anos (ALTENBURG et al., 2014; BELL et al., 2014; FULL et al., 2021; GIBBS et al., 2015; KNAEPS et al., 2018; LAMB et al., 2016; LAURSEN et al., 2012; MENAI et al., 2016; PICALET et al., 2016; SAUNDERS et al., 2013; SHUVAL et al., 2014; STAMATAKIS; HAMER; MISHRA, 2012; WIJNDAELE et al., 2014; WISEMAN et al., 2014; ZHOU et al., 2016). Nessa revisão, não encontramos nenhum estudo que mediu conjuntamente a atividade física e comportamento sedentário com fatores de risco cardiovasculares. Todos os estudos utilizaram essas duas variáveis como variável de ajuste em modelos de análise.

Em geral, os estudos foram conduzidos com participantes de idade entre 21-98 anos, com uma maior prevalência de mulheres sendo avaliadas. Nove estudos foram feitos no continente Europeu; quatro estudos na América do Norte; um estudo na Oceania e um estudo na Ásia. Dos 15 estudos avaliados, quatro estudos mediram atividade física e comportamento sedentário através de acelerometria; enquanto que 11 estudos mediram através de autorrelato. Finalmente, os estudos incluídos tiveram um tempo médio de acompanhamento de 9 anos ($\pm$ 7,81 e mediana de 6 anos).

Em relação aos desfechos mensurados, podemos perceber a inclusão de fatores de risco cardiovasculares importantes, tais como: escore de risco cardiovascular agrupado (incluindo variáveis do perfil lipídico e glicêmico; presença de diabetes e hipertensão e variáveis de composição corporal) e variáveis que foram analisadas separadamente que são importantes marcadores de risco cardiovasculares, tais como: HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos; perfil glicêmico (insulina, glicemia em jejum, etc.), pressão arterial sistólica e diastólica e circunferência da cintura como marcador de obesidade central. A figura 3 apresenta os estudos incluídos e as razões de exclusão da nossa revisão e os principais resultados são apresentados no apêndice 1.

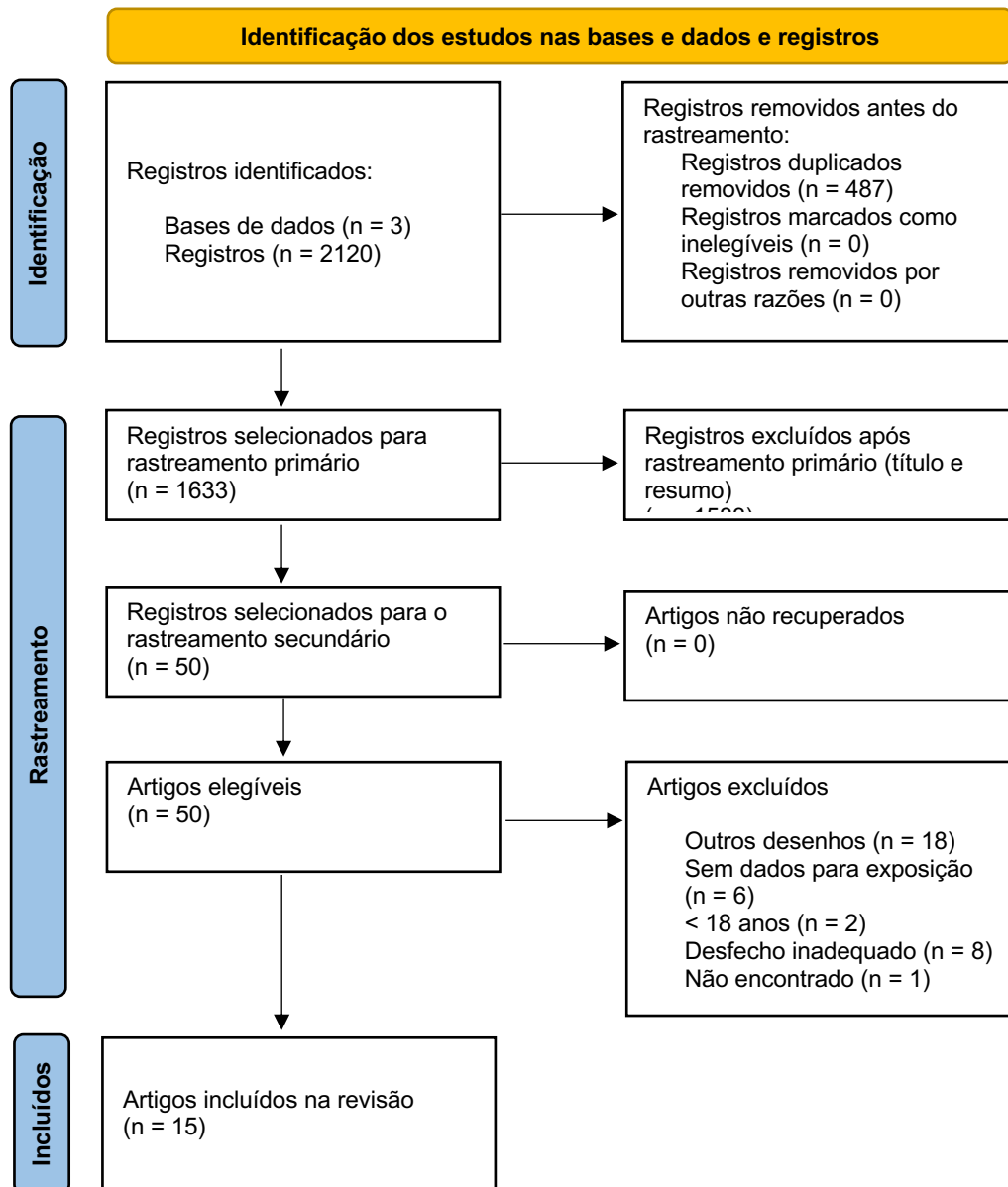


Figura 4. Fluxograma dos artigos incluídos na revisão 2

Síntese dos principais estudos

Atividade física, eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares:

A AHA e outras entidades em saúde mencionam a atividade física como um fator comportamental modificável que pode melhorar a saúde cardiovascular, isto é, quanto mais atividade física acumulada (especialmente atividade física moderada-vigorosa-), estamos reduzindo a probabilidade de algum evento cardiovascular ou outro desfecho negativo em saúde. De acordo com a nossa investigação, dentro da literatura biomédica, parece existir uma relação entre atividade física e eventos cardiovasculares, conforme reportada a figura 4.

Esse gráfico, que foi retirado do artigo de Katzmarzyk e colaboradores (KATZMARZYK et al., 2020), que tem como fonte primária de dados a metanálise de Ahad Wahid e colaboradores (WAHID et al., 2016), sumariza os principais achados da relação de atividade física com alguns dos principais eventos cardiovasculares maiores. Na nossa concepção, essa metanálise é, provavelmente, uma das melhores evidências disponíveis sobre a temática. Basicamente, ela reuniu um total de 5 estudos para doenças cardiovasculares; 9 estudos para acidente vascular cerebral; 6 estudos para doença arterial coronariana e 14 estudos para mortalidade por doença cardiovascular associada.

Para as análises, os autores classificaram os níveis de atividade física como “baixo” (0.1-11.5 MET h/ semana), “moderado” (11.5-29.5 MET h/semana) e “alto” (29.5+ MET h/semana), e reportaram o risco relativo dos grupos de atividade física em função de cada desfecho em específico (no caso, incidência de doença cardiovascular; acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana e mortalidade por doença cardiovascular associada).

Em resumo, quando olhamos para o risco relativo de cada estimativa grupo de atividade física, percebemos que quanto maior a quantidade de atividade física acumulada (em MET's), maior é a proteção (dada pelo menos valor do risco relativo). Dessa forma, interpretamos que existe uma dose resposta para os três desfechos que foram medidos – exceto para mortalidade por doença cardiovascular, desfecho no qual foi evidenciado uma redução de risco similar para todos os níveis de atividade física. Os autores deixam claro no artigo original que em relação ao grupo fisicamente inativo (losango branco), o grupo de alto nível de atividade física tem uma redução relativa do risco em cerca de 25-30%. Além disso, os autores reportam que cerca de 40-60% da redução relativa do risco é atingida trafegando da categoria de “fisicamente inativa” (grupo de referência) para a categoria de “baixo nível de atividade física”.

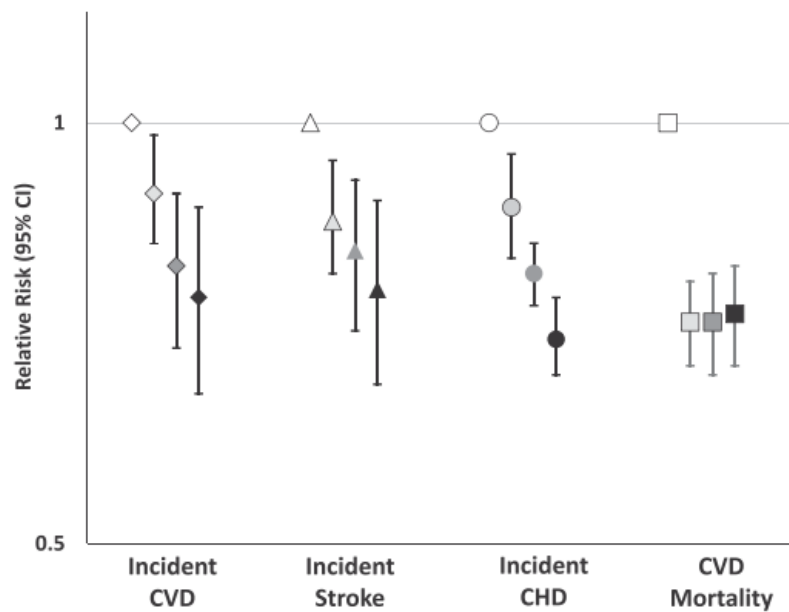


Figura 4. Associação entre atividade física e incidência de doenças cardiovasculares (ADAPTADO de Peter T. Katzmarzyk, 2020)

Finalmente, em meados 2018, o “*U S. Physical Activity Guidelines Advisory Committee*”(PIERCY et al., 2018) revisou algumas evidências da associação entre atividade física e desfechos cardiovasculares, e reportaram que existe uma “forte evidência” entre a quantidade de atividade física moderada vigorosa e redução da incidência de doença cardiovascular e mortalidade. Em geral, a forma da curva de dose-resposta para mortalidade por doença cardiovascular sugere que: 1) uma maior redução do risco relativo ocorre ao passar da categoria de inativo fisicamente para pelo menos alguma atividade física moderada vigorosa; 2) não há limite inferior, e esse risco parece diminuir em pelo menos 3 a 5 vezes as recomendações atuais de atividade física.

Conforme reportado em tópicos anteriores, dentro da literatura existem inúmeros fatores de riscos cardiovasculares, desde aspectos comportamentais à aspectos biológicos. Mas, nosso estudo baseia-se exclusivamente em fatores biológicos que são mencionados como fatores de risco para algum evento cardiovascular, isto é, obesidade, alteração do perfil lipídico e glicêmico, pressão arterial, rigidez arterial, entre outros. Todos esses fatores são importantes para estimar o risco cardiovascular e, portanto, são determinados como “fatores de risco cardiovasculares”. É muito comum, por exemplo, em ensaios clínicos da área médica, usar fatores de risco cardiovasculares (perfil lipídico, espessura da carótida, capacidade cardiorrespiratória, etc.) como desfechos substitutos, isto é, um modelo de desfecho mais barato e clinicamente útil. Assim, quando há alterações em algum desfecho desses citados (exemplo:

LDL aumentado), costuma-se inferir que há um alto risco para algum evento cardiovascular maior(BIKDELI et al., 2017).

Em tópicos anteriores, identificamos que existe uma associação entre a quantidade de atividade física acumulada e a incidência de eventos cardiovascular, sendo que quanto maior o volume de atividade física, menor é a incidência de algum desfecho negativo. Para fatores de risco cardiovasculares, de acordo com a nossa revisão, parece existir o mesmo raciocínio. Identificamos que maiores níveis de atividade física são associados com uma redução no perfil lipídico, glicêmico, gordura corporal total, pressão arterial e marcadores de risco agrupado(ALTENBURG et al., 2014; BELL et al., 2014; FULL et al., 2021; GIBBS et al., 2015; KNAEPS et al., 2018; LAMB et al., 2016; LAURSEN et al., 2012; MENAI et al., 2016; PICAVER et al., 2016; SAUNDERS et al., 2013; SHUVAL et al., 2014; STAMATAKIS; HAMER; MISHRA, 2012; WIJNDAELE et al., 2014; WISEMAN et al., 2014; ZHOU et al., 2016). No entanto, é importante deixar claro que as reduções não são similares entre os estudos quando medem algum desfecho igual. Por exemplo, é provável que a redução do colesterol total ou pressão arterial aconteça de uma forma mais elevada em um grupo com uma maior quantidade de atividade física acumulada quando comparado com um grupo menos ativo fisicamente.

O mecanismo para que isso ocorra parte de uma relação entre o volume total e intensidade da atividade física com modificações nesses desfechos. Ainda, é provável que o tipo de atividade física também possa interferir em potenciais mudanças. Então, quando estamos avaliando esses fatores de risco cardiovasculares, devemos ter cautela sobre os efeitos de cada grupo em relação ao desfecho, porque, sem dúvidas, há uma variabilidade em relação aos resultados, que pode ser explicada por inúmeros fatores (intensidade, volume, tipo de atividade, etc.).

Potenciais mecanismos – plausibilidade biológica

Em termos de plausibilidade biológica da associação entre atividade física e eventos cardiovasculares maiores, os mecanismos pelos quais acontece a melhora da saúde cardiovascular e reduz o risco de doenças cardiovascular e mortalidade estão em caminhos promissores (KATZMARZYK et al., 2020). No entanto, tem sido sugerido que a atividade física moderada-vigorosa, em quantidade adequada, promove mudanças mitocondriais (biogênese mitocondrial) (STEWART et al., 2007), dentro do músculo esquelético, miocárdio e artérias condutoras(LAVIE et al., 2019).

Tratando-se de prevenção primária, é bem elucidado que a atividade física regular reduz a incidência de doença cardiovascular. De acordo com uma recente revisão, em um nível endotelial essa redução da incidência de doença cardiovascular foi devido ao aumento da expressão e fosforilação da isoforma endotelial de óxido nítrico sintase, resultando em redução de espécies reativas de oxigênio, rejuvenescimento do endotélio através de células progenitoras circulantes e, finalmente, crescimento de células pré-existent (vasos coronários) pela angiogênese (WINZER; WOITEK; LINKE, 2018).

Ainda falando sobre mecanismos biológicos, mas em um tópico macro, é bem descrito na literatura que desfechos como hipertensão, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, tabagismo e inatividade física são reportados como preditores independentes para o risco de desenvolvimento de algum evento coronariano. Nesse caso, os componentes mencionados anteriormente tratam-se do micro (o que acontece fisiologicamente e bioquimicamente), e esses desfechos mencionados agora podem provocar, de alguma forma, algum tipo de doença cardiovascular. No entanto, a atividade física feita de forma regular, como mencionado previamente, parece ser efetiva na prevenção primária de algum evento coronariano, através regulação/modulação desses fatores de risco citados e melhora da função endotelial (WINZER; WOITEK; LINKE, 2018).

Comportamento sedentário, eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares

Diferentemente das pesquisas com atividade física e doença cardiovascular, o estudo que envolve a associação de comportamento sedentário e eventos cardiovasculares começaram a surgir nos últimos 15 anos(KATZMARZYK et al., 2020). Por exemplo, para o melhor do nosso conhecimento, um dos primeiros estudos mais robustos que mediram tempo sentado (diário) e mortalidade por doença cardiovascular foi uma coorte que envolveu 17,013 Canadenses, durante uma média de 12 anos(KATZMARZYK et al., 2009). Em resumo, os resultados demonstraram uma associação positiva, com um risco aumentado de 54% de mortalidade entre os adultos que relataram um comportamento sedentário durante “quase todo o tempo”, em comparação com aqueles que relataram comportamento sedentário em “quase nenhum momento”(KATZMARZYK et al., 2009).

Epidemiologicamente falando, como a construção de evidência se faz pautada com base em consistência da literatura, esses resultados foram recentemente replicados em uma série de estudos, e o “*U S. Physical Activity Guidelines Advisory Committee*”(PIERCY et al., 2018) concluiu que, assim como na atividade física moderada-vigorosa, existe fortes evidência de uma

relação significativa entre maior tempo em comportamento sedentário e maior risco de incidência alguma doença cardiovasculares, bem como maiores taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (BALLIN et al., 2021; BELLETTIERE et al., 2019; DOHRN et al., 2018; DOHRN; WELMER; HAGSTRÖMER, 2019; EVENSON; WEN; HERRING, 2016; SEGUIN et al., 2014; WARREN et al., 2010).

Por exemplo, uma metanálise recente envolvendo seis estudos de coorte, apresentou uma associação entre o comportamento sedentário total e a mortalidade por doença cardiovascular. Como resultado, os autores reportam que a associação não é linear, com um risco relativo de 1,01 (IC 95% 0,99, 1,02) para cada hora adicional abaixo de 6 horas por dia, e um risco relativo de 1,04 (IC 95%: 1,03, 1,04) para cada hora adicional acima de 6 horas por dia (PATTERSON et al., 2018b). Em outras palavras, quando os indivíduos acumulam um tempo sedentário maior do que 6 horas por dia, há um aumento na probabilidade de mortalidade, embora os autores reportem que não há uma linearidade entre as associações – isto é, nem sempre um maior tempo de comportamento sedentário está associado com um maior risco de mortalidade.

Da mesma forma, uma associação não linear entre tempo sedentário e a incidência de doença cardiovascular foi relatada em uma metanálise de nove estudos ($n = 720.425$), com um risco aumentado observado entre homens e mulheres (adultos) que acumularam mais de 10 horas de tempo sedentário por dia (razão de riscos = 1,08; IC 95%: 1,00, 1,14) (PANDEY et al., 2016), conforme a figura 5. Na figura, segundo os autores, existe uma associação mais clara entre a exposição e o desfecho a partir de 10 horas de comportamento sedentário por dia. Graficamente, quando vemos no eixo X a quantidade de comportamento sedentário acumulado, as associações parecem modestas entre 0 – 8 horas/dia, indicando uma possível ausência de associação.

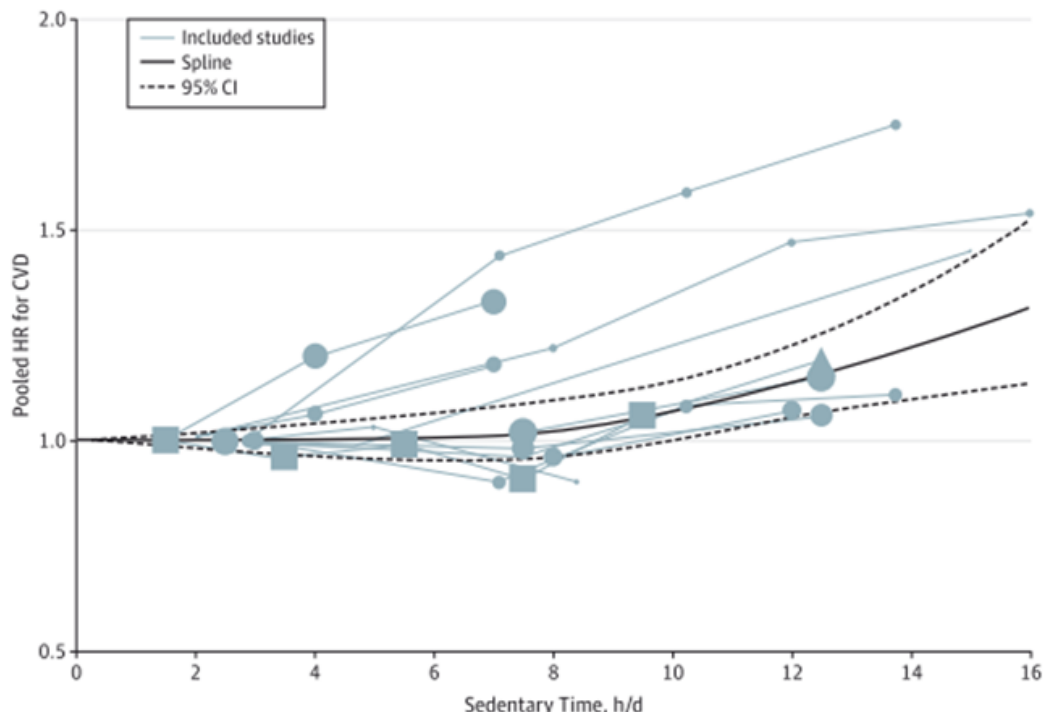


Figura 5. Dose-resposta da associação entre tempo de comportamento sedentário e risco de doenças cardiovasculares. No eixo x está plotado a quantidade de comportamento sedentário por dia. No eixo y, uma análise agrupada dos efeitos em relação ao desenvolvimento de alguma doença cardiovascular.

Em relação à nossa revisão de literatura, os estudos que avaliaram o efeito do comportamento sedentário (tempo de TV, tempo sentado, lendo, etc.) sobre desfechos negativos em saúde (em especial fatores de risco cardiovasculares), apontam que quanto maior o tempo em comportamento sedentário, maior é a associação com alguns desses fatores, tais como: obesidade, colesterol elevado, glicose elevada e pressão arterial elevada (BELL et al., 2014; LAMB et al., 2016; PICAET et al., 2016; SAUNDERS et al., 2013; SHUVAL et al., 2014). Nesse sentido, pessoas que ficam muito tempo em comportamento sedentário, possuem uma maior probabilidade de desenvolver algum tipo de desfecho cardiovascular.

Dessa forma, analisando criticamente o corpo de evidências disponível, parece que o tipo do desfecho de interesse pode gerar impactos na interpretação. Por exemplo, quando queremos ver a associação entre comportamento sedentário e desfechos em saúde, é muito mais provável que ocorra modificações negativas no peso corporal (o peso aumente) do que na pressão arterial (o peso corporal pode ser mais sensível a mudanças). Adicionalmente, tratando de eventos cardiovasculares maiores, é muito mais provável que tenhamos uma hospitalização

por angina do que um infarto agudo do miocárdio (por isso há críticas quando avaliamos os eventos cardiovasculares maiores de forma composta e fazemos uma interpretação generalista).

Nesse sentido, é importante que sejamos cautelosos quando estamos falando sobre comportamento sedentário e desfechos em saúde – assim como mencionado em relação à atividade física, visto que a heterogeneidade na medição da exposição (acelerometria ou autorrelato – e as diferentes formas de medicação, pontos de corte, etc.) e desfechos (fatores de risco cardiovasculares) pode impactar nos resultados. Isso pode ser questionável e gerar perguntas de pesquisa importantes, tais como: há diferenças nas associações de comportamento sedentário e desfechos cardiovasculares quando mudamos a forma de medir? (e.g., questionário e acelerometria); há diferenças nas associações de comportamento sedentário e desfechos cardiovasculares se utilizarmos diferentes pontos de corte?

Potenciais mecanismos – plausibilidade biológica

Tratando-se de mecanismos para o risco de doenças cardiovasculares, pelo menos de forma aguda durante muito tempo em posição sentada, a figura 6 reporta como eventuais respostas fisiológicas. Observamos que a posição sentada atua em vários sistemas biológicos para regular a função vascular (canto superior esquerdo), pressão sanguínea (canto superior direito), glicose no sangue (canto inferior esquerdo) e fluxo sanguíneo cerebral (canto inferior direito). A evidência inicial sugere que interrupções regulares com atividade física durante o período de sedentarismo podem atenuar essas perturbações fisiológicas para reduzir o risco de doenças cardiovasculares (DUNSTAN DW CARTER SE, OWEN N., 2020). Adicionalmente, é sugerido que essas vias podem interagir para aumentar o risco de doenças cardiovasculares.

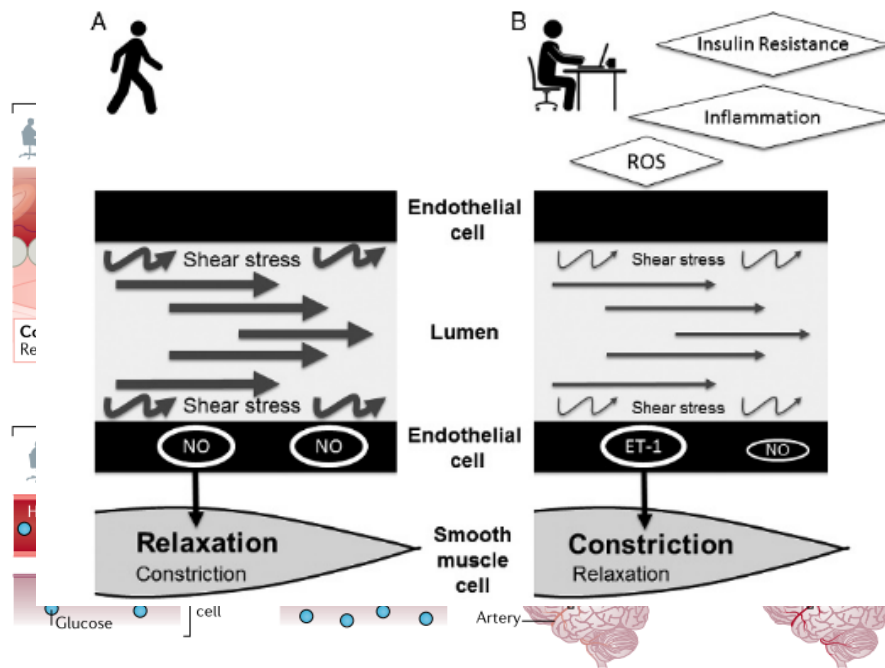


Figura 6. Potenciais mecanismos para o risco de doenças cardiovasculares induzido pela posição sentada (ADPTADO e TRADUZIDO de David W. Dunstan, 2021). **Abreviaturas:** ET1, endotelina 1; GLUT4, transportador de glicose tipo 4; NO, óxido nítrico.

Seguindo a mesma lógica da figura 6, o artigo de Sophie Carter e colaboradores (CARTER et al., 2017) – figura 7- reporta um mecanismo semelhante em relação aos danos cardiovasculares em função da posição sentada. Nesta figura, o ponto (A) representa uma artéria durante a caminhada, enquanto (B) representa uma artéria após um período de CS, onde o fluxo sanguíneo e a tensão de cisalhamento são reduzidos, atenuando o óxido nítrico e aumentando a produção de endotelina (ET-1), levando posteriormente a disfunção vascular. Além disso, resistência à insulina, inflamação e produção de espécies reativas de oxigênio podem aumentar ainda mais essa disfunção vascular.

Figura 7. Resumo dos mecanismos potenciais subjacentes ao risco de doença cardiovascular induzida pela posição sentada (ADPTADO e TRADUZIDO de Sophie Carter, et al., 2017).

Associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores e fatores de risco cardiovasculares

Embora nossa discussão/revisão tenha reportado pontos isolados sobre atividade física, comportamento sedentário e desfechos cardiovasculares, nosso principal interesse é na associação conjunta entre essas exposições, sobretudo porque, nos últimos anos, foi sugerido que a atividade física pode, de algum modo, eliminar ou reduzir os prejuízos do comportamento sedentário (EKELUND et al., 2016) – isto é, a atividade física atuando como um possível modificador de efeito. Muito embora algumas evidências anteriores tenham sugerido que o efeito do comportamento sedentário em desfechos em saúde seja amplamente independentemente da quantidade de atividade física, sobretudo porque mesmo após ela ser incluída como variável no modelo, ainda existia efeito “significativo”, destacamos que a pesquisa com a associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com desfechos em saúde têm sido endossadas por importantes instituições (DIPIETRO et al., 2020), em função de acreditar-se no efeito dependente dessas variáveis.

Nesse sentido, um clássico artigo intitulado *“Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings”* (STAMATAKIS et al., 2019a) questiona o efeito independente do comportamento sedentário em desfechos de saúde, sugerindo que pode existir alguma dose de atividade física, principalmente atividade física moderada-vigorosa, capaz de eliminar ou reduzir os efeitos deletérios do comportamento sedentário em diversos desfechos. A figura 8 representa esse modelo citado no artigo:

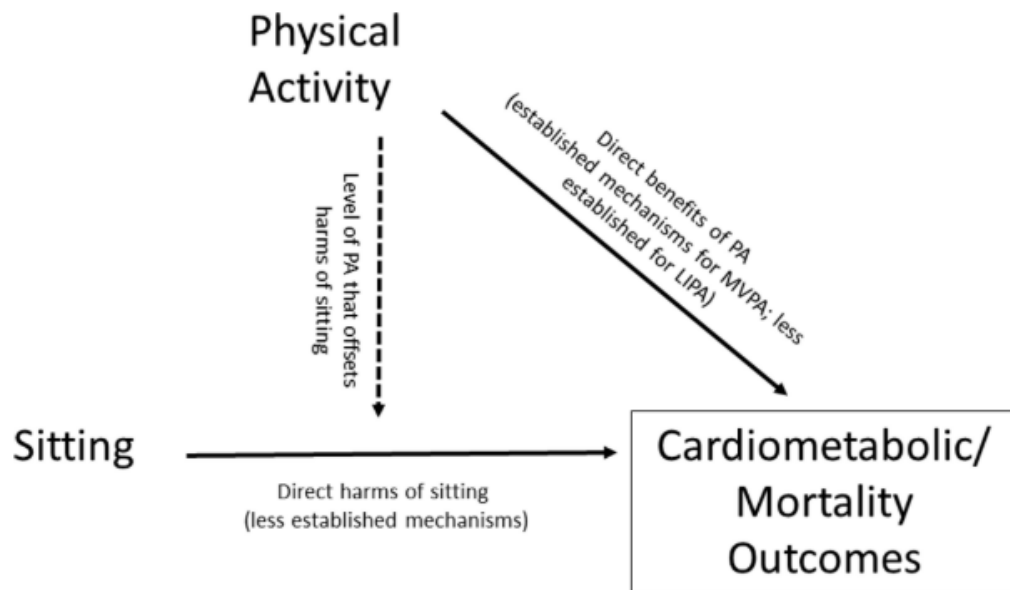


Figura 8. Conceitualização da associação entre CS desfechos cardiometabólicos e mortalidade, com a AF atuando como um efeito modificador. LIPA, light intensity physical activity; MVPA, moderate to vigorous physical activity; PA, physical activity (adaptado de STAMATAKIS et al, 2019)

Inclusive, a Organização Mundial de Saúde, na última atualização do *Global Recommendations on Physical Activity for Health* (DIPIETRO et al., 2020), recomendou fortemente a avaliação da associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário. Esse documento é de extrema importância para interessados em no assunto, sobretudo porque reúne evidências e lacunas dentro da literatura que ainda não foram esclarecidas, tais como: (1) a forma precisa da curva de dose-resposta entre atividade física e / ou comportamento sedentário e desfechos em saúde; (2) os benefícios para a saúde da atividade física leve e de quebrar o tempo sedentário com atividades de intensidade leve; (3) diferenças nos efeitos sobre a saúde de diferentes tipos e domínios de atividade física (lazer; ocupacional; transporte; doméstico; educação) e de comportamento sedentário (ocupacional; tempo de tela; assistir televisão); e 4) a associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com desfechos de saúde ao longo da vida.

Adicionalmente, o documento foca (e estimula) na necessidade de realizar mais estudos de base populacional em países de baixa e média renda, e em pessoas que vivem com deficiências e / ou doenças crônicas, para identificar como vários fatores sociodemográficos (idade, sexo, raça / etnia, status socioeconômico) podem modificar os efeitos da atividade física e comportamento sedentário na saúde, a fim de abordar as disparidades globais de saúde.

Nesse caso, é provável que exista um efeito da atividade física moderada-vigorosa sobre o comportamento sedentário (embora isso ainda não seja totalmente elucidado), no entanto, a pesquisa dentro desse campo é relativamente recente e há muitos tópicos importantes que merecem ser investigados. Por exemplo, dentro da nossa revisão de literatura sobre, identificamos uma vasta heterogeneidade na forma das exposições (pontos de corte, formas de medidas, distribuição dos grupos de atividade física e comportamento sedentário), bem como nas exposições, dificultando, dessa forma, possíveis análises. No entanto, ainda, reforçamos que não sabemos quais são as reais vantagens e desvantagens de avaliar as exposições de forma conjunta ou isolada. Em outras palavras, em função da atividade física estar sendo indicada como uma variável que modifica o efeito do comportamento sedentário, não sabemos a real influência em eventos cardiovasculares e fatores de risco dentro de uma perspectiva epidemiológica, estatística e fisiológica.

Embora todos os 9 artigos tenham utilizado questionários para medir a atividade física e comportamento sedentário, há uma diferença entre eles. Por exemplo: alguns utilizam dados retrospectivo em 7 dias; 3 meses e 12 meses (BENNETT et al., 2017; CELIS-MORALES et al., 2018; CHOMISTEK et al., 2013; LAMONTE et al., 2020; LIU et al., 2020; MATTHEWS et al., 2012; PETERSEN et al., 2014; STAMATAKIS et al., 2019b; YOUNG et al., 2014). Claramente, existe uma variação em relação período recordatório de coleta de dados. Por exemplo: provavelmente é mais fácil que o indivíduo lembre a quantidade de atividade física e comportamento sedentário acumulado nos últimos 7 dias do que lembrar o que fez dentro de um período de 12 meses. Então, é razoável pensar que um potencial viés de memória/recordação pode gerar um certo ruído nos resultados. Em relação aos questionários em si e o método de avaliação, a maioria dos estudos avaliou AF através dos METs semanais e o tempo sedentário através de horas/dia.

Os principais desfechos medidos dentro dos estudos incluídos na nossa revisão foram: algum tipo de evento cardiovascular (admissão hospitalar ou morte) (CELIS-MORALES et al., 2018); eventos cardiovasculares maiores (exemplo: infarto agudo do miocárdio; hemorragia intracerebral; infarto agudo do miocárdio; acidente vascular encefálico, mortalidade por doença cardiovascular, etc.) (BENNETT et al., 2017); hospitalização por insuficiência cardíaca (LAMONTE et al., 2020; YOUNG et al., 2014); mortalidade por DCV (MATTHEWS et al., 2012; STAMATAKIS et al., 2019b) e incidência de DAC (CHOMISTEK et al., 2013; LIU et al., 2020; PETERSEN et al., 2014). Nesse caso, de forma interessante, é que há uma diversidade

de desfechos cardiovasculares sendo mensurados nos estudos, mas todos incluídos e classificados como ECM.

Em relação aos resultados dos estudos incluídos, que é um ponto importante da nossa revisão, a maioria dos estudos apresentaram uma associação entre a exposição conjunta de atividade física e comportamento sedentário com o desfecho cardiovascular. De forma semelhante com outros estudos citados anteriormente ao longo desse documento, observamos que em sete (CELIS-MORALES et al., 2018; CHOMISTEK et al., 2013; LIU et al., 2020; MATTHEWS et al., 2012; PETERSEN et al., 2014; STAMATAKIS et al., 2019b; YOUNG et al., 2014), dos nove estudos incluídos dentro da nossa revisão, os grupos de maior comportamento sedentário e menores quantidades de atividade física ao longo da semana, apresentaram uma maior incidência do desfecho, em comparação do grupo de menor tempo sedentário/dia e maior quantidade de atividade física durante a semana. Nesse caso, não foi uma dose resposta totalmente clara, porque esse efeito é mais pronunciado mais dentro de um determinado grupo (exemplo: grupo de >35METs semana com tercís de comportamento sedentário) do que em uma visão mais global, com todos os grupos sendo avaliados. Apenas dois estudos (BENNETT et al., 2017; LAMONTE et al., 2020) não reportaram associações entre AF, CS com os desfechos cardiovasculares que foram avaliados.

Em relação à nossa revisão sobre atividade física, comportamento sedentário e fatores de risco cardiovasculares, não encontramos nenhum estudo de coorte prospectiva que avaliasse a nossa exposição e desfecho de interesse, sobretudo em adultos de meia idade, semelhante com a nossa população de interesse. De forma interessante, e também semelhante aos eventos cardiovasculares maiores, os desfechos medidos variaram muito de estudo para estudo. Por exemplo: muitos utilizam os marcadores de risco de forma individual (obesidade, pressão arterial, glicemia, colesterol, etc.) ou em forma de um escore agrupado (junção de obesidade, pressão, colesterol, HOMA-IR, circunferência da cintura e abdômen, etc.), através de uma regressão.

A maioria dos estudos incluídos na nossa revisão são de países situados na América do Norte ou Europa, sendo classificados como países de maior nível socioeconômico. Nesse sentido, quando avaliamos as associações em função dos diferentes níveis socioeconômicos (nesse caso, comparando indiretamente países e/ou continentes), pode haver alguma mudança considerável que pode ser explicada pela situação socioeconômica. Inclusive, isso já é reportado em diversas exposições comportamentais, e com muitos desfechos em saúde.

Um artigo interessante incluído na revisão sugeriu que a atividade física pode agir como um “modificador” na associação entre comportamento sedentário e mortalidade por todas as causas, sobretudo porque foi reportado que pessoas com alto comportamento sedentário eram, também, fisicamente inativas(KATZMARZYK et al., 2019). Nesse sentido, uma recente e clássica metanálise sugere que os efeitos do comportamento sedentário sobre a mortalidade por todas as causas foram maiores em indivíduos com menor nível de atividade física (razão de riscos, 1.46; 95% CI, 1.22, 1.75), em comparação com as pessoas que possuíam um alto nível de atividade física moderada-vigorosa (razão de riscos, 1.16; 95% CI, 0.84, 1.59)(BISWAS et al., 2015). Muito embora seja uma comparação com desfechos diferentes, é provável que esse efeito da atividade física sobre comportamento sedentário possa ocorrer em diversos desfechos em saúde.

Em relação aos nossos desfechos de interesse, que envolve eventos cardiovasculares, uma metanálise que avaliou cerca de 849,108 pessoas, para medir a associação conjunta entre atividade física e comportamento sedentário com mortalidade cardiovascular, encontram que: dentro de cada nível de “ficar sentado diariamente”, há uma associação gradativa inversa de dose-resposta entre atividade física moderada-vigorosa e mortalidade por doença cardiovascular. É importante destacar que mesmo entre aqueles que se sentam mais de 8 horas por dia, a medida de efeito (razão de risco) para aqueles que realizam $\geq 35,5$ MET-h/sem de atividade física (aproximadamente 60-75 min por dia de AFM) não é significativamente elevada em comparação com aqueles ficam sentados por menos de 4 horas por dia. Portanto, o artigo sugere que os efeitos prejudiciais de tempo sentado sobre a mortalidade por doença cardiovascular podem ser eliminados pela realização de altos níveis de atividade física moderada-vigorosa, da ordem de 60-75 minutos por dia(EKELUND et al., 2016) conforme a figura 9:

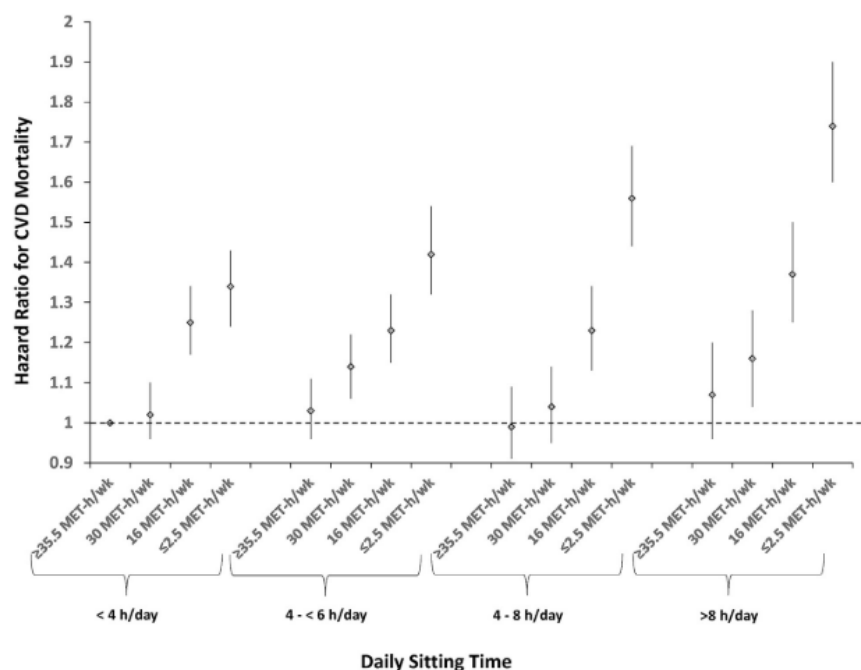


Figura 9. Associação entre atividade física semanal de intensidade moderada a vigorosa e mortalidade por doenças cardiovasculares ao longo dos níveis de tempo diário sentado. Nessa análise, 2,5, 16, 30 e 35,5 MET-h / sem correspondem a aproximadamente 5, 25–35, 50–65 e 60–75 min de atividade física diária de intensidade moderada, respectivamente. O grupo de referência é <4 h / dia sentado e $\geq 35,5$ MET-h / semana de AFMVA figura é extraída de dados apresentados na metanálise de Ekelund et al. TRADUZIDO e ADAPTADO de Peter T. Katzmarzyk, et al (2020);

Um outro ponto que pode causar heterogeneidade nos resultados, sobretudo quando comparamos com a metanálise citada sobre associação conjunta, é que as análises da metanálise foi feita de forma “harmonizada” pelos próprios autores dos estudos originais, baseadas em um protocolo prévio. Basicamente, os autores das metanálises solicitaram que os autores reanalisassem os dados de atividade física moderada-vigorosa e comportamento sedentário baseado em pontos de coorte “padronizados” e realizassem uma associação com os desfechos de interesse (mortalidade, doença, câncer, etc.)

Por fim, para a revisão sobre atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores, incluímos apenas estudos de coorte prospectiva, que será o foco principal da nossa tese. De acordo com a nossa revisão, não encontramos nenhum artigo na literatura que mediu a nossa exposição avaliada conjuntamente com fatores de risco cardiovasculares. Identificamos que os artigos que as exposições no mesmo documento, utilizaram essas variáveis apenas como ajuste, sendo a atividade física a principal dela.

Conclusões e perspectivas futuras

Claramente, dentro da literatura, a nossa revisão mostrou que há pontos importantes que precisam ser esclarecidos para que decisões clínicas e de saúde pública sejam tomadas a partir de então. Por exemplo, precisamos reunir dados acerca da quantidade de atividade física que é capaz de atenuar ou eliminar os efeitos deletérios do comportamento sedentário em eventos e fatores de riscos cardiovasculares para que decisões clínicas e metodológicas sejam tomadas a partir desse ponto. Adicionalmente, é necessário realmente identificar quais são as vantagens e desvantagens de avaliar as nossas exposições de maneira isolada ou associada, como muitos artigos têm feito. Precisamos saber, do ponto de vista epidemiológico e estatística, quais são as diferenças entre esses dois modelos de análise para os diferentes desfechos cardiovasculares.

Além disso, como mencionado, muitos estudos dentro dessa literatura são em países de alta renda, portanto, os resultados não podem ser extrapolados para países de baixa-média renda. Finalmente, muitos estudos focam em adultos mais velhos ou idosos, mas, nossa população contemplará adultos de meia idade, e é durante essa transição de idade (30-40 anos), que a prevalência de alguns desfechos importante em saúde fica começa a aumentar.

JUSTIFICATIVA

Uma das justificativas para realização da presente tese, baseia-se em tópicos previamente abordados na introdução e revisão de literatura, levando em consideração fatores de risco cardiovasculares e até um evento cardiovascular mais importante. Hábitos comportamentais (dieta, tabagismo, álcool, atividade física e excesso de peso) são impulsionadores para modificação em marcadores biológicos (pressão arterial, colesterol, glicose, obesidade etc.) – embora não sejam mediadores nas associações que estamos investigando. Essas variáveis, por sua vez, podem atuar indiretamente nos próprios eventos cardiovasculares, conforme explicado anteriormente no tópico de mecanismos biológicos.

Um outro ponto importante que para explicar a realização da presente tese, é que dentro do ecossistema científico da atividade física e comportamento sedentário existem alguns tópicos pouco abordados e que precisam ser esclarecidos(DIPIETRO et al., 2020). Por exemplo, durante muito tempo, as nossas exposições mencionadas foram avaliadas de forma isolada e sendo tratados como fatores de risco independentes para o surgimento de DCNTs (e.g., câncer, DM 2, DCV, etc.). No entanto, nos últimos anos, isso tem sido amplamente questionado por alguns interessados no assunto(STAMATAKIS et al., 2019a; TROIANO; STAMATAKIS; BULL, 2020), sobretudo porque a atividade física tem sido postulada como uma variável capaz de modificar o efeito deletério do comportamento sedentário.

De forma complementar, os estudos que mediram a associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares mediram essas exposições através do autorrelato, e esse tipo de medida pode subestimar ou superestimar os resultados. Como reportado dentro da nossa revisão, dentro da literatura de atividade física e comportamento sedentário não existe uma padronização para medir e analisar (pontos de corte, por exemplo) essas variáveis, especialmente quando elas são coletas via autorrelato. Portanto, acreditamos que as associações com desfechos cardiovasculares podem mudar dependendo do tipo de questionário e pontos de corte que os pesquisadores utilizam. Para as associações de atividade física e comportamento sedentário com fatores de risco cardiovasculares em estudos

de coorte, não identificamos nenhum estudo que fizesse parte dos nossos critérios de inclusão. Todos os estudos que encontramos na nossa revisão são transversais, e em geral eles estão sujeitos a causalidade reversa. Portanto, estudos de coorte prospectiva são necessários visando melhorar a qualidade da evidência.

Um outro ponto importante e já mencionado, é sobre a necessidade de uma avaliação sobre como abordar metodologicamente a associação conjunta. Ajustes e estratificações têm sido recursos utilizados na literatura. Apesar dessa literatura estar avançando recentemente, não temos conhecimento quais vantagens analíticas desses métodos.

Em relação aos nossos desfechos, há uma vasta literatura medindo atividade física e comportamento sedentário em desfechos de saúde, mas avaliados de forma independente, isto é, essas exposições de forma isolada.(AGGIO et al., 2018; FITZGERALD et al., 2015; LEAR et al., 2017; LEE et al., 2020; SAME et al., 2016; ZHANG et al., 2020). No entanto, dentro da literatura há uma heterogeneidade em relação aos fatores de risco cardiovasculares (o que é medido), sobretudo pela natureza do dado (SACRAMENTO-PACHECO et al., 2019). De acordo com uma revisão de escopo existem cerca de 23 ferramentas para avaliar o risco cardiovascular (SACRAMENTO-PACHECO et al., 2019). Em adição, podemos avaliar, também, componentes isolados (sem reportar algum tipo de *score*) para avaliar o risco cardiovascular, tais como: presença de hipertensão; diabetes mellitus tipo 2; perfil lipídico; perfil glicêmico; perfil hemodinâmico; obesidade; fatores comportamentais (álcool, tabagismo, etc.). No entanto, o tipo do desfecho (contínuo, categórico, bioquímico, morfológico, etc.) pode resultar em diferentes associações, tanto em nível da força da associação, quanto na direção.

Já foi descrito ao longo desse projeto os diversos e tradicionais fatores de risco cardiovasculares que podem provocar algum evento cardiovascular maior, tais como: pressão arterial elevada; alteração no perfil lipídico; rigidez arterial; inatividade física; comportamento sedentário; obesidade, entre outros. No entanto, a contribuição de determinantes sociais de saúde, que pode ser representado pelo “status” socioeconômico (nível educacional; escolaridade; trabalhos e fatores socioeconômicos da vizinhança) na associação de atividade física e comportamento sedentário em algum evento cardiovascular não é totalmente compreendida(SCHULTZ et al., 2018). Sugere-se que um baixo “status” socioeconômico tem sido associado com uma maior probabilidade de desenvolver alguma DCV ou piorar os fatores de risco cardiovasculares. É reportado, ainda, que o fator socioeconômico pode apresentar um risco semelhante aos fatores citados para DCV(FRANKS et al., 2011; STRINGHINI et al., 2017). Esses riscos, por sua vez, são atribuídos aos fatores biológicos, comportamentais e

psicológicos, sobretudo porque indivíduos de baixa renda possuem baixo acesso à uma alimentação de qualidade; serviços de saúde e realizam menos AF(LYNCH et al., 1996; WINKLEBY et al., 1992).

Portanto, conforme mencionado, na nossa revisão detectamos que a maioria dos artigos incluídos são frutos de países de alta renda. Nesse caso, tratando-se do Brasil, um país de “média renda”, é provável que as associações entre atividade física e comportamento sedentário com os eventos e fatores de risco cardiovasculares sejam diferentes em comparação com países de alta renda – muito embora seja inviável fazer uma comparação direta.

MARCO TEÓRICO

A elaboração do modelo teórico desse projeto reporta as principais dimensões distais, intermediárias e proximais que podem, de alguma forma, influenciar nossos desfechos de interesse. No nosso modelo, que foi descrito como reportado previamente na literatura, temos, no nível 1, características sociodemográficas como sexo, idade, cor de pele e aspectos econômicos provocando alterações nas variáveis comportamentais e biológicas situadas no nível 2. Por exemplo, já é bem descrito na literatura que os fatores de risco para doenças cardiovasculares e para o próprio evento cardiovascular são associados com a idade, isto é, pessoas mais velhas são mais suscetíveis ao desenvolvimento de algum desfecho negativo em saúde(VIRANI et al., 2021). Alguns fatores de risco cardiovasculares possuem uma associação com o sexo do indivíduo. Por exemplo: alguns dados do *NHANES* sobre tendência secular reporta um maior índice de massa corporal total para as mulheres quando comparada com os homens. Em relação ao colesterol total, parece que os homens apresentam uma maior média do que as mulheres. Por outro lado, pressão arterial sistólica, tabagismo, HDL e HbA1c não são estatisticamente diferentes entre o sexo(PETERS; MUNTNER; WOODWARD, 2019). Para mortalidade por DCV, há uma semelhança entre homens e mulheres, inclusive quando a comparação é feita em função de diferentes estratos raciais (e.g., brancos, negros, etc.), no Brasil(OLIVEIRA et al., 2020) e outros países do mundo(VIRANI et al., 2021).

Um outro tópico importante que vale a pena mencionar, é que pode existir diferenças na mortalidade por doenças cardiovasculares quando comparamos a situação socioeconômica dos indivíduos(SCHULTZ et al., 2018), embora isso não seja tão claro dentro da literatura. Por exemplo: um estudo importante reportou que o quintil mais alto versus o quintil mais baixo de privação socioeconômica em nível de vizinhança/bairro foi associado a 1,43 (IC 95%, 1,07–1,92) maior chance de mortalidade por doenças cardiovasculares em homens mais velhos na Grã-Bretanha, independentemente da classe social individual ou fatores de risco(RAMSAY et

al., 2015). Achados semelhantes foram relatados entre adultos mais velhos nos Estados Unidos (XIAO et al., 2018).

Finalmente, como reportado ao longo desse documento, alguns aspectos comportamentais (atividade física e comportamento sedentário) e biológicos (cigarro, álcool, pressão arterial, estado nutricional, colesterol, etc.) possuem associações com os eventos cardiovasculares maiores. Para essa tese, quando discutimos sobre eventos cardiovasculares maiores como o próprio desfecho, os fatores de risco cardiovasculares (índice de massa corporal, pressão arterial elevada, obesidade, etc.) podem ser mediadores na cadeia causal. Nesse caso, são mediadores, porque já existe um corpo de evidências apontando potenciais mecanismos de como, por exemplo, uma pressão arterial elevada ou um quadro de obesidade pode aumentar a incidência de algum evento cardiovascular. A figura 10 reporta o nosso modelo teórico. Nosso modelo de análise principal encontra-se listado em tópicos seguintes na forma de gráfico acíclico direcionado.

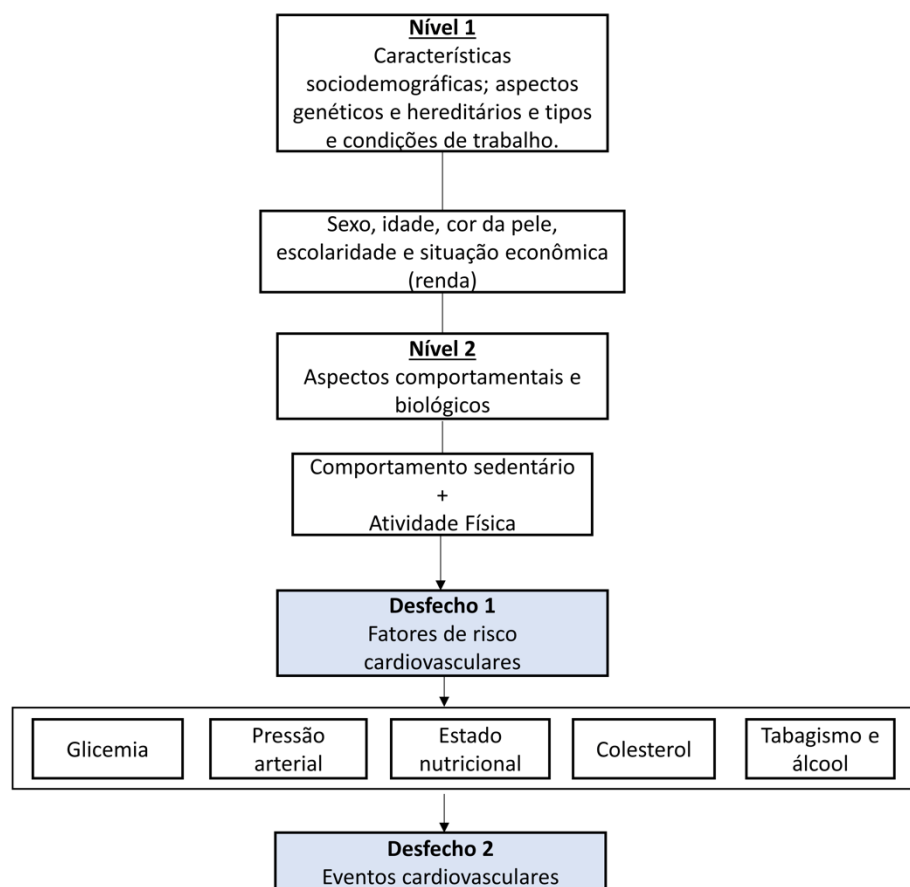


Figura 10. Modelo teórico na associação entre atividade física e comportamento sedentário com fatores de risco e eventos cardiovasculares

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Avaliar a distribuição da atividade física e comportamento sedentário de forma conjunta e verificar sua associação com fatores de risco cardiovasculares em adultos de meia-idade.

Objetivos específicos

Artigo de revisão (1)

- I** – Revisar a literatura sobre associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com desfechos cardiovasculares, identificando lacunas e análise crítica sobre os resultados;
- II** – Avaliar como os estudos definem “associações conjuntas” de atividade e comportamento sedentário;
- III** – Avaliar quais instrumentos são utilizados para medir atividade física e comportamento sedentário;
- IV** – Identificar pontos de corte utilizados para atividade física e comportamento sedentário medidos de forma conjunta e/ou isolada;
- V** – Reportar vantagens e desvantagens de avaliar atividade física e comportamento sedentário de forma conjunta com diferentes abordagens;

Artigo original (2)

- VI** – Avaliar em adultos pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, mensuradas por acelerometria aos 30 anos com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos;
- VII** - Avaliar em adultos pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, mensuradas por autorrelato 18, 22 e 30 anos com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos;

Artigo original (3)

- VIII** – Descrever as distribuições das associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, via acelerometria e autorrelato, aos 30 e 40 anos de idade, em

adultos pertencentes à coorte de nascimento de Pelotas de 1982 em diferentes níveis sociodemográficos e biológicos;

IX - Avaliar as mudanças na distribuição das associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, via acelerometria e autorrelato, dos 30 para os 40 anos, em adultos pertencentes à coorte de nascimento de Pelotas de 1982;

MÉTODOS

Os métodos dos artigos planejados serão descritos, a partir de agora, em três tópicos, seguindo a ordem de apresentação dos objetivos. No entanto, para evitar repetição de informações de forma desnecessário, os tópicos em comum dos artigos originais serão apresentados em conjunto.

Metodologia do estudo 1

Artigo de revisão

Joint associations of physical activity and sedentary time with major adverse cardiovascular events: a comprehensive methodological approach

Delineamento do estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que visa investigar as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores. O protocolo dessa pesquisa seguirá as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P)(KAMIOKA, 2019) e a descrição do estudo será realizada com base no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)(PAGE et al., 2021). A revisão está registrada no PROSPERO, sob o número (CRD42021281493) e o protocolo está disponível no Open Science Framework (OSF) (<https://osf.io/zpq25/>), onde todos os dados e códigos de análise serão compartilhados após o término do estudo.

Busca da literatura, seleção dos estudos e critérios de elegibilidade

A busca na literatura será conduzida utilizando as seguintes bases de dados eletrônicas: (1) MEDLINE (via PubMed); (2) Web of Science; (3) EMBASE e (4) Scopus. A estratégia de busca em todas as bases está no quadro 1 e também está disponível no tópico “search strategy” no OSF (<https://osf.io/zpq25/>).

Inicialmente, todos os registros das bases de dados que forem recuperados serão inseridos no Rayyan QCRI web site e EndNote Library x9 para remoção das duplicatas. Após isso, dois avaliadores independentes irão checar os potenciais títulos e resumos elegíveis que foram mencionados nas buscas de base de dados. No intuito de atenuar um potencial viés, as discrepâncias entre os avaliadores serão resolvidas através de uma análise conjunta.

Após esse primeiro passo, os revisores irão fazer o download dos artigos que foram elegíveis e irão inserir no Rayyan QCRI web site para fazer a leitura do texto completo, considerando todos os critérios de inclusão, para tomar uma decisão final. Uma lista de artigos elegíveis e inelegíveis serão reportadas no fluxograma final, bem como todas as razões dos artigos terem sido excluídos. Por fim, caso algum artigo não esteja disponibilizado na íntegra, os revisores irão enviar um e-mail para o autor correspondente solicitando o manuscrito. O artigo será excluído se os autores responsáveis não responderem nosso e-mail ou se negarem a enviar o manuscrito.

Critérios de elegibilidade

Os seguintes critérios serão considerados para incluir os estudos nesta revisão sistemática: i) população: adultos com 18 anos ou mais; ii) desenho do estudo: estudos de coorte prospectiva que avaliaram a atividade física e o comportamento sedentário por acelerometria ou autorrelato; iii) dados sobre exposição (i.e., atividade física e comportamento sedentário de maneira isolada ou associada) e desfechos (i.e., eventos cardiovasculares maiores) em nível individual; iv) estimativas de efeito (e.g., razões de risco, razões de chance ou riscos relativos) com intervalos de confiança de 95% para os desfechos; v) idioma: inglês, espanhol e português.

Nossos critérios de exclusão serão: i) nenhuma informação sobre atividade física e/ou comportamento sedentário com eventos cardiovasculares maiores; ii) revisão sistemática; revisão narrativa e revisão de escopo e outros desenhos; iii) literatura cinzenta (teses, dissertações, congressos e outro tipo de literatura não publicada oficialmente) e iv) quando o artigo não for encontrado na íntegra, nós iremos solicitar ao autor através do e-mail. Após 2 tentativas, caso não obtivermos resposta, o artigo será excluído.

Na primeira etapa de triagem (título e resumos), incluiremos os artigos com informações claras sobre associações conjuntas e / ou isoladas de atividade física e comportamento sedentário com eventos cardiovasculares. Na segunda etapa da triagem (análise de texto completo), consideraremos a inclusão do estudo que possui os demais critérios de elegibilidade.

Extração de dados

Os dados serão extraídos e codificados em Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA) por dois revisores independentes. Extrairemos as seguintes variáveis: (1) nome do primeiro autor; (2) local do estudo; (3) ano de publicação; (4) número de participantes; (5) idade dos participantes; (6) distribuição do sexo; (7) anos de acompanhamento; (8) número e tipo de eventos cardiovasculares (e.g., infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico agudo, mortalidade por doença cardiovascular, etc.); (9) métodos de averiguação dos eventos; (10) detalhes de avaliação para atividade física e comportamento sedentário; (11) definição de “associação conjunta”; (12) pontos de corte utilizados para atividade física e comportamento sedentário; (13) instrumentos utilizados para medir atividade física e comportamento sedentário e (14) métodos de ajustes mais utilizados.

Avaliação do desfecho

Eventos cardiovasculares maiores (ECM)

O desfecho primário é a incidência de ECM, que incluem hospitalização ou morte devido a IAM, AVC isquêmico agudo, intervenções cardiovasculares (e.g., intervenção coronária percutânea e enxerto de bypass da artéria coronária) e mortalidade por DCV (CHOI et al., 2019). Além disso, incluiremos insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca congestiva como desfecho secundário (ROSE et al., 2021).

Para este estudo, infarto agudo do miocárdio é definido como uma admissão com um código de diagnóstico I21 ou I22 da Classificação Internacional de Doenças, Décima Revisão (CID-10). O AVC isquêmico agudo é definido como uma admissão com um código de diagnóstico ICD-10 de I63. A revascularização coronária foi definida por um histórico de procedimento de revascularização cardiovascular identificado no banco de dados do hospital/clínica. Para desfecho secundário, teremos as seguintes classificações: insuficiência cardíaca (CID-10-CM); doença arterial periférica (ICD-9-CM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICD-10-CM)

Risco de viés

Para análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão, iremos utilizar a ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*), que se trata de uma ferramenta recomendada pela colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estimativas de efetividade e segurança em estudos de intervenção não randomizados. Essa ferramenta é

baseada em domínios e estruturada através de questões sinalizadoras para o julgamento de cada domínio. Basicamente, A ROBINS-I avalia sete domínios de viés (viés por confundimento, viés na seleção dos participantes, viés na classificação das intervenções, viés por desvios das intervenções pretendidas, viés por dados faltantes, viés na medida dos desfechos e viés na seleção dos resultados reportados).

Finalmente, as opções de julgamento de cada domínio são: baixo risco de viés, moderado risco de viés, grave risco de viés, crítico risco de viés ou sem informação. A avaliação do risco de viés será realizada por dois avaliadores independentes e, em caso de discordâncias, um terceiro avaliador será convocado (STERNE et al., 2016).

Síntese quantitativa e qualitativa dos resultados

Baseados em nossos objetivos, todos os dados serão sintetizados em forma de tabelas ou quadro, de acordo com as nossas questões de pesquisa. Dessa forma, vamos sintetizar em uma tabela todos os dados relacionados com as características do estudo (por exemplo: país; sexo dos participantes; exposição; desfecho; principais resultados, variáveis utilizadas no ajuste de cada modelo, etc.). Por outro lado, discutiremos potenciais vantagens e desvantagens da avaliação da atividade física e comportamento sedentário de forma conjunta em relação aos desfechos cardiovasculares.

Enfatizamos que se trata de uma abordagem puramente metodológica, que não visa, nesse estudo, avaliar associações de atividade física e comportamento sedentário com desfechos de interesse. Aqui, portanto, queremos investigar a literatura e sintetizar todos os resultados sem realizar algum modelo de inferência estatística.

Metodologia do estudo 2 e 3

Os artigos originais serão frutos da coorte de Pelotas de 1982. Nesse sentido, para evitar duplicidade de informações, a metodologia utilizada será útil para ambos os estudos. No entanto, durante o texto, especificidades de cada artigo serão destacadas quando necessário.

Artigo original 1 - *Joint associations of accelerometer-measured and self-reported physical activity and sedentary time with cardiovascular risk factors in adults: Findings from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study*

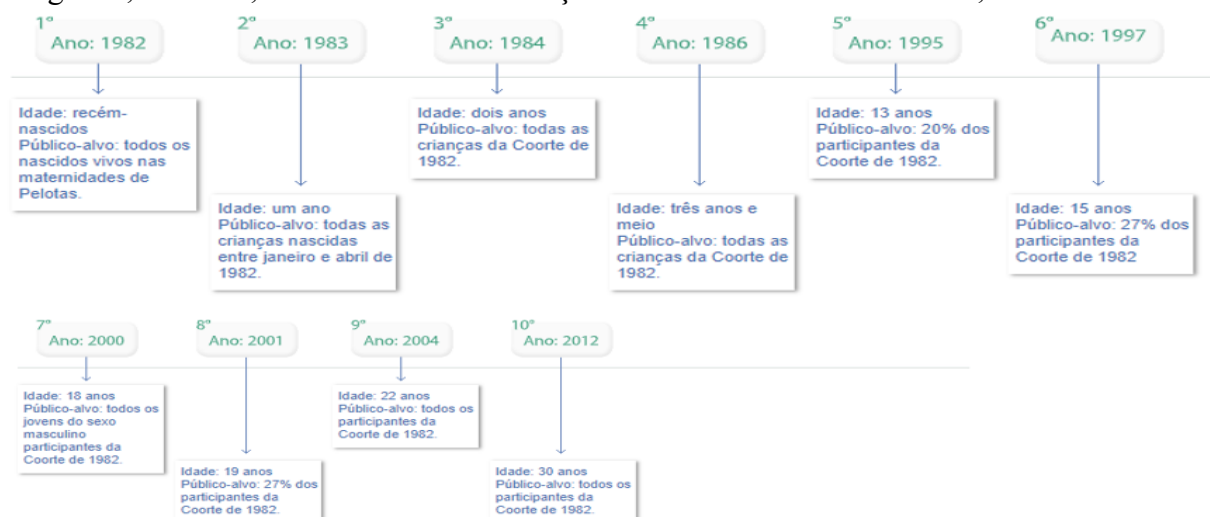
Artigo original 2 – *Physical activity and sedentary behavior profile measured by accelerometer-measured and self-reported between age 30 and 40: analysis from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study.*

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, na cidade de Pelotas/RS, que foi previamente delineada para investigar condições de morbidade e mortalidade perinatal, infantil e precoce, com foco em padrões de amamentação estado nutricional e fatores sociais e ambientais. A coorte de Pelotas de 1982 teve como critério de inclusão >99% dos nascidos vivos durante o ano de 1982 na cidade de Pelotas.

Durante todo o ano de 1982, as três maternidades da cidade de Pelotas foram visitadas diariamente, e 7392 nascimentos foram registrados. Destes nascimentos, 6011 nasceram de mães que viviam na área urbana de Pelotas. Usando dados do registro de nascimento e de um censo municipal, os pesquisadores identificaram mais 46 crianças que nasceram em casa, de modo que a amostra de hospital é responsável por 99,2% dos nascimentos. Ao todo, 5914 crianças nascidas vivas, constituíram a coorte em sua totalidade.

A coorte de 1982 de Pelotas conta com nove acompanhamentos, que são listados, em detalhes, na figura 11. As mudanças que ocorreram dentro da coorte foram nítidas, acrescentando variáveis importantes visando potencializar questões de saúde pública, respeitando cada faixa-etária. Foram adicionados conteúdos relacionados com o cuidado na utilização de serviço de saúde e desenvolvimento infantil. Para a adolescência, questões relacionadas com a saúde sexual e reprodutiva (gravidez na adolescência, por exemplo), tabagismo, etilismo, saúde mental e educação foram adicionadas. Por fim, com o aumento



exacerbado de doenças crônicas, a ênfase foi alterada para a investigação de diversos fatores de risco (i.e. tabagismo, dieta, exercício, composição corporal, etc.), história reprodutiva, saúde mental e capital humano.

Figura 11. Acompanhamento da coorte de Pelotas de 1982 (RS). *Fonte: disponível em www.epidemio-ufpel.org.br*

Para os dois artigos originais que fazem parte da tese dessa tese de doutorado os principais dados que serão extraídos são referentes aos acompanhamentos dos 18 (2000), 22 (2004), 30 (2012) e 40 anos (2022). Mais especificamente, para o artigo 2 nós iremos utilizar os dados de atividade física e comportamento aos 30 anos e fatores de risco cardiovasculares aos e 40 anos. Para o artigo original 3, nós iremos utilizar dados de atividade física e comportamento sedentário (via acelerometria e autorrelato) aos 30 e 40 anos. Dados de atividade física aos 18 e 22 anos serão utilizados apenas como ajuste.

Até o presente momento, não conseguimos estimar quantos pacientes serão avaliados no acompanhamento de 40 anos que acontecerá em 2022. Em relação aos percentuais de acompanhamento dos anos anteriores, temos os seguintes dados: aos 18 anos, todos os jovens do sexo masculino foram avaliados; em 2001 (19 anos), 27% dos participantes da coorte de 1982 (sub amostra); aos 22 (77,4% de acompanhamento) e 30 anos (68,1% de acompanhamento).

Critérios de elegibilidade

Nossos critérios de inclusão para o artigo 2 e 3 serão: participantes vivos pertencentes à coorte de 1982 e que participaram dos acompanhamentos dos 30 e 40 anos. Os critérios de exclusão dos acompanhamentos foram: (a) participantes com eventos físicos ou mentais que são incapacitados para responder aos questionários e realizar os testes propostos; (b) mulheres que estão grávidas no momento do acompanhamento e (c) incapacidade de usar o acelerômetro (moradia fora da cidade de Pelotas ou impossibilidade devido ao tipo de trabalho).

Variáveis

Para os dois artigos originais, os detalhes sobre as variáveis são listados no quadro 3 e os detalhes sobre a avaliação das exposições e desfechos serão listados a seguir respeitando a especificidade de cada artigo proposto:

Quadro 3. Variáveis que serão mensuradas e avaliadas na coorte de 1982 aos 30 e 40 anos

GERAIS E ANTROPOMÉTRICAS	TIPO DE VARIÁVEL	INSTRUMENTO DE MEDIDA
COMORBIDADES	CATEGÓRICA NOMINAL EXAUSTIVA	QUESTIONÁRIO
IDADE (anos)	QUANTITATIVA DISCRETA	QUESTIONÁRIO
PESO (kg)	QUANTITATIVA CONTÍNUA	BALANÇA
ESTATURA (cm)	QUANTITATIVA CONTÍNUA	ESTADIÔMETRO
IMC (kg/m ²)	QUANTITATIVA CONTÍNUA	FÓRMULA
NÍVEL EDUCACIONAL	QUALITATIVA ORDINAL	QUESTIONÁRIO
NÍVEL SOCIOECONÔMICO	QUALITATIVA ORDINAL	QUESTIONÁRIO
CIRC. CINTURA, QUADRIL, ABDOM. (cm)	QUANTITATIVA CONTÍNUA	FITA ANTROPOMÉTRICA
CONSUMO DE ÁLCOOL	QUALITATIVA NOMINAL	QUESTIONÁRIO
TABAGISMO	QUALITATIVA NOMINAL	QUESTIONÁRIO
MASSA GORDA TOTAL E PERCENTUAL	QUANTITATIVA CONTÍNUA	DEXA – DENSITOMETRIA
EXPOSIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL	INSTRUMENTO DE MEDIDA
Atividade física Acompanhamento de 30 e 40 anos	QUANTITATIVA CONTÍNUA	ACELERÔMETRO AUTORRELATO
Comportamento sedentário Acompanhamento de 30 e 40 anos	QUANTITATIVA CONTÍNUA	ACELERÔMETRO AUTORRELATO
BIOQUÍMICAS E CLÍNICAS	TIPO DE VARIÁVEL	INSTRUMENTO DE MEDIDA
P. ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA	QUANTITATIVA CONTÍNUA	ESFIGNOMANÔMETRO
VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO	QUANTITATIVA CONTÍNUA	ULTRASSOM PORTÁTIL
COLESTEROL TOTAL	QUANTITATIVA CONTÍNUA	COLETA DE SANGUE
COLESTEROL- LDL	QUANTITATIVA CONTÍNUA	COLETA DE SANGUE
COLESTEROL- HDL	QUANTITATIVA CONTÍNUA	COLETA DE SANGUE
TRIGLICERÍDEOS	QUANTITATIVA CONTÍNUA	COLETA DE SANGUE

GLICOSE	QUANTITATIVA CONTÍNUA	COLETA DE SANGUE
---------	-----------------------	------------------

Exposições

Mensuração da atividade física e comportamento sedentário por acelerometria – artigo 2 e 3

Para os dados referente à atividade física e comportamento sedentário dos participantes da coorte de 1982 aos 30 anos, serão utilizados os dados já coletados do acelerômetro GENEActiv; ActivInsights, Kimbolton, UK. Para mensurar os dados de atividade física e comportamento sedentário dos participantes da coorte de 1982 aos 40 anos, serão utilizados os acelerômetros do modelo ActiGraph GT3X. Os participantes serão instruídos a usar por 24h, de 4-7 dias, incluindo, pelo menos, um dia do final de semana, no pulso não dominante.

Para o acompanhamento dos 30 anos, os participantes que visitaram a clínica nas segundas, terças ou quartas-feiras foram acompanhados até a segunda-feira seguinte, enquanto os que visitaram a clínica nas quintas, sextas ou sábados, foram acompanhados até a quarta-feira seguinte. Após todas as medições, os acelerômetros foram recolhidos pela equipe de pesquisa, na casa ou local de trabalho do participante. Todos os participantes que estavam impossibilitados de usar o acelerômetro (deficientes visuais ou mentais, gestantes ou em função do trabalho), foram excluídos. Para o acompanhamento dos 40 anos (2022), após o lançamento do manual, calendário e logística das coletas, esse tópico será atualizado. No entanto, está previsto a utilização do Actigraph no punho não dominante por um período de 7 dias.

Em relação às análises de dados, tanto para o GENEActiv (acompanhamento de 30 anos), quanto para Actigraph AX3 (acompanhamento dos 40 anos), todos os dados serão tratados e analisados de forma bruta, a partir do R-package GGIR (disponível em: <http://cran.r-project.org>). Tratam-se de acelerômetros diferentes, mas que a partir de análises dos dados brutos apresentam dados com maior comparabilidade, conforme reportado previamente na literatura (ROWLANDS et al., 2016a, 2016b, 2018).

Na presente tese, atividade física geral que expressa o volume total de movimento será tratada pela média diária de aceleração (mg) (BIELEMANN et al., 2020; DA SILVA et al., 2014; RAMIRES et al., 2017). As intensidades de atividade (leve ou moderada a vigorosa) serão estimadas a partir de séries temporais agregadas de 5 segundos (epoch). Tempo gasto em aceleração entre 50 e 99 mg definido tempo diário em atividade física leve; atividades com aceleração superior a 100 mg serão consideradas como atividade física moderada a vigorosa. AF moderada-vigorosa em episódios de 5 minutos (*bouts*), definidos como 5 minutos consecutivos nos quais os participantes gastaram pelo menos

4 minutos com mais de 100 mg, também serão considerados (BIELEMANN et al., 2020; DA SILVA et al., 2014; RAMIRES et al., 2017). Finalmente, todo período de atividade física abaixo de 50 mg que não foi classificado como período de sono, será definido como CS.

No artigo 2, que teremos avaliação de atividade física e comportamento sedentário através de acelerometria, realizaremos associação conjunta entre ambas as exposições em relação ao desfecho de interesse (fatores de risco cardiovasculares). Em função de não sabermos a distribuição da exposição, e também não existir um ponto de corte claro para associações conjuntas, em especial para a avaliação do comportamento sedentário, realizaremos análises exploratórias. No entanto, os indivíduos poderão ser classificados em grupos de acordo com os níveis de comportamento sedentário (por exemplo, <5, 5–<8, 8–<10 e 10 h / d) e atividade física (tempo total gasto em atividades *leve*; pouco leve; muito leve; moderada a vigorosa e vigorosa). Essas análises citadas serão feitas a partir dos dados brutos do acelerômetro. Como são análises exploratórias, elas podem ser feitas com diferentes intensidades e diferentes tempos de atividade física. A seguir, um modelo hipotético de análise conjunta:

- 1- >150 minutos/semana de AFMV **com** 5h de CS/dia; (grupo 1)
- 2- >150 minutos/semana de AFMV **com** 6-8h de CS/dia; (grupo 2)
- 3- >150 minutos/semana de AFMV **com** >9h dia CS/dia; (grupo 3)
- 4- <30 minutos/semana de AFMV **com** 5h de CS/dia; (grupo 4)
- 5- <30 minutos/semana de AFMV **com** 6-8h de CS/dia; (grupo 5)
- 6- <30 minutos/semana de AFMV **com** 9h dia CS/dia; (grupo 6)

Mensuração da atividade física e comportamento sedentário por autorrelato

Para a medida de atividade física por autorrelato, na coorte de 1982 houveram diferentes formas de avaliação de acordo com cada acompanhamento, a saber:

- (1) **Acompanhamento dos 18 anos (2000):** contém a seguinte pergunta: “Numa semana normal, tu fazes algum tipo de esporte ou exercício, incluindo educação física ou jogar futebol?”. Caso a resposta seja sim, as próximas perguntas são relacionadas com o lugar de prática; dias por semana da atividade e o tempo estimado; não há perguntas sobre comportamento sedentário. Aqui, em especial, focaremos em uma análise complementar apenas em homens.

- (2) **Acompanhamento dos 22 anos (2004):** nesse acompanhamento foi utilizado o questionário internacional de AF (IPAQ) versão longa (recordatório da última semana), que contém perguntas relacionadas com a frequência e duração de atividades físicas nos quatro domínios (ocupacional, doméstico, de deslocamento e lazer); não há perguntas sobre comportamento sedentário
- (3) **Acompanhamento dos 30 anos (2012):** no acompanhamento dos 30 anos, foi utilizado um questionário mais detalhado sobre AF, onde há perguntas sobre várias modalidades de movimento (e.g., musculação, pedalada, caminhada, futebol, etc.) bem como qual a frequência e duração das atividades (nos últimos 7 dias); não há perguntas sobre comportamento sedentário.
- (4) **Acompanhamento dos 40 anos (2022):** no acompanhamento dos 40 anos será utilizado o questionário internacional de atividade física. As perguntas sobre comportamento sedentário (tempo sentado e tempo de tela) serão contabilizadas em horas/semana.

Avaliação dos dados da atividade física medida por autorrelato – artigos 2 e 3

Em geral, as atividades diárias serão consideradas como vigorosas (atividade de 6,0 equivalentes metabólicos (METs), por exemplo, corrida, trabalho pesado na agricultura), moderadas (atividades entre 3,0 e 5,9 METs, por exemplo, caminhada rápida, trabalho no quintal), leves (atividades entre 1,5 e 2,9 METs, por exemplo, caminhada lentamente, trabalho em pé), comportamento sedentário (atividades de igual ou menor que 1,5 METs, por exemplo, assistir televisão, ler e reclinar-se) e atividade para dormir. Além disso, a atividade física moderada-vigorosa será calculada como a soma do tempo gasto em atividade física vigorosa ponderado por 2 e atividade física moderada, e categorizado pelo nível recomendado pelas diretrizes em ativos (≥ 150 min / sem) e inativos (<150 min / sem). No entanto, como reportado acima, embora tenhamos essas possibilidades de análise, nós iremos realizar uma análise exploratória visando tratar os dados da forma mais adequada.

Medidas de desfecho e operacionalização

Instrumentos – Artigo 2

Pressão arterial sistólica e diastólica

A pressão arterial será medida duas vezes, antes e após a avaliação antropométrica. Com o avaliado em repouso, o esfigmomanômetro digital, modelo Omron HEM 705CPINT, será ajustado no braço esquerdo do avaliado, de acordo com a largura do braço do participante. A média das duas medidas (sistólica e diastólica), será usada para análise. Para nossas análises, pressão arterial elevada será considerada como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg;

Velocidade de onda de pulso

A velocidade de onda de pulso será avaliada através de um ultrassom portátil Sphygmocor® (AtCor Medical, Version 9.0, Sydney, Australia), através da técnica de tonometria de aplanção, com o avaliado em posição supinada, após um repouso de 5 minutos. A velocidade de onda de pulso será estimada dividindo a distância entre os sítios carotídeos e femorais, pelo tempo de trânsito entre a onda de pulso carotídeo e femoral (MILAN et al., 2019). Em nossas análises, rigidez arterial, medida pela velocidade de onda de pulso, será medida nos acompanhamentos de 30 e 40 anos. Para isso, iremos considerar um valor 12 m/s uma lesão subclínica da hipertensão arterial;

Medidas antropométricas

As variáveis antropométricas analisadas foram: estatura (cm), massa corporal (kg), índice de massa corporal (IMC, kg/m²) e circunferência da cintura. Todos os procedimentos serão realizados de acordo com as recomendações da *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK). Em nossas análises, como definições de fatores de risco cardiovasculares, iremos considerar os seguintes pontos de corte: IMC ≥ 25 kg/m²; para circunferência da cintura, iremos considerar ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres.

Composição corporal

As alterações da composição corporal foram avaliadas pela técnica de densitometria por DXA, em equipamento da marca Prodigy – General Electric© – EUA. Foi realizado o escaneamento do corpo inteiro, no intuito de determinar as seguintes medidas: massa de gordura total (kg), massa livre de gordura (kg), conteúdo mineral ósseo (kg), densidade mineral óssea, massa de gorduras regionais (kg) [tronco, braços, pernas], massa de gordura andróide (kg), massa de gordura ginecóide (kg) e percentual de gordura total (%). Para isso, os pacientes foram posicionados na área de escaneamento do

equipamento, em decúbito dorsal, de modo que a linha sagital demarcada nessa área passe sob o centro de alguns pontos anatômicos, tais como: crânio, coluna vertebral, pélvis e as pernas. Foi recomendado que os pacientes realizassem o exame usando vestimentas usuais, no entanto, sem o uso de qualquer objeto de metal que possa interferir nas medidas.

Para essas análises, levando em consideração a classificação de obesidade, iremos considerar os seguintes pontos de corte para o percentual de gordura corporal: 25% para homens e 35% para as mulheres (WHO CONSULTATION ON OBESITY (1999: GENEVA; ORGANIZATION, 2000)).

Plano de análise de dados – artigos 2 e 3

A normalidade dos dados (exposição e desfecho) será avaliada pela assimetria e curtose, bem como pelo Q-Q plot test. Os dados quantitativos (discretos ou contínuos) serão descritos por meio da média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95%. Caso seja identificada a presença de assimetria em algum dado, ele será reportado através da mediana e intervalos interquartis (percentil 25 e 75). Para os dados categóricos (variável nominal ou ordinal), eles serão reportados através da frequência absoluta e relativa.

Os testes qui-quadrado, exato de Fisher e ANOVA (ou similar) serão utilizados para comparar as características da amostra de acordo com os perfis de associação de atividade física e comportamento sedentário. Ainda, iremos comparar a amostra analítica com a amostra original da coorte para identificar questões de representatividade e identificar se as perdas foram diferenciais ou não diferenciais.

Para o artigo 2, como mencionado, os indivíduos poderão ser classificados em grupos de acordo com os níveis de comportamento sedentário (por exemplo, <5, 5– <8, 8– <10 e 10 h / d) e atividade física (tempo total gasto em atividades *leve*; pouco leve; muito leve; moderada a vigorosa e vigorosa). Na análise multivariada, utilizaremos modelos de regressão (lineares ou logística – dependendo do desfecho) para determinar a associação entre a combinação de atividade física e comportamento sedentário aos 30 anos com cada fator de risco cardiovascular aos 40 anos. No caso da avaliação conjunta realizada através de uma análise de regressão, determinaremos um grupo de referência (e.g., o grupo com menor quantidade de comportamento sedentário e maior quantidade a atividade física) e o teste de hipóteses será feito de forma global, isto é, avaliando os efeitos de cada grupo em relação ao grupo de referência com os desfechos de interesse.

Adicionalmente, nós iremos fazer análises estratificadas, visando avaliar se o efeito da exposição é homogêneo ou heterogêneo no estrato onde se suspeita que a modificação de efeito esteja presente. Nesse caso, a exposição será o comportamento sedentário e a terceira variável será a atividade física, sendo ambas avaliadas em relação aos fatores de risco cardiovasculares. Para isso, utilizaremos o teste de homogeneidade de Mantel-Haenszel para detectar potenciais diferenças entre os diferentes estratos. Nesse caso, por exemplo, testaremos o efeito >420 minutos de atividade física semanal em diferentes níveis de comportamento sedentário.

Para esse estudo, as possíveis associações bidirecionais entre atividade física e comportamento sedentário e desfechos serão realizadas usando modelos lineares de efeito fixo baseados em conjuntos de dados de séries temporais. Nesse caso, existem alguns passos para isso: primeiro, o conjunto de dados será convertido em um formato de série temporal, onde cada participante representa uma observação por acompanhamento. Depois, serão realizados modelos brutos e ajustados para testar as associações bidirecionais, baseados nos seguintes modelos: a) atividade física e comportamento sedentário (exposição) → obesidade (desfecho); b) obesidade (exposição) → atividade física e comportamento sedentário (desfecho). Finalmente, os modelos serão avaliados por meio do teste de Hausmann, que indica o melhor ajuste para modelos de efeitos fixos.

Depois, visando fornecer estimativas longitudinais mais robustas, utilizaremos variáveis defasadas nos modelos de regressão. Nesse caso, considerando um conjunto de dados de série temporal, uma variável defasada representa uma variável que contém informações sobre a mesma variável, mas atrasada no tempo ($t-1$). Para o nosso estudo, as medidas de atividade física e comportamento sedentário e os desfechos de interesse serão defasadas quando essas variáveis foram utilizadas como exposições. Por exemplo, quando a obesidade for selecionada como desfecho (Y_t), a associação será testada com a versão defasada da atividade física como exposição (X_{t-1}). Portanto, significa que quando a obesidade for tratada como desfecho aos 40 anos, utilizaremos informações da atividade física e comportamento sedentário aos 30 anos. Todos os modelos de análises serão ajustados de acordo com as variáveis de confusão identificadas no gráfico acíclico direcionado (figura 12).

O artigo 3, na análise multivariada, iremos realizar descrever o comportamento da atividade física e comportamento sedentário (combinados) aos 30 e 40 anos em diferentes estratos sociodemográficos e biológicos. Em seguida, iremos realizar análises para

detectar potenciais diferenças e mudanças entre os perfis de atividade física e comportamento sedentário dos 30 para os 40 anos de idade.

Todos os modelos multivariados serão ajustados para as variáveis independentes associadas com os desfechos nas análises bivariadas com $p < 0,20$ e nas variáveis de confusão detectadas no gráfico acíclico direcionado. A permanência da variável independente no modelo multivariado deverá obedecer ao teste de Wald, ausência de multicolinearidade, bem como sua capacidade de melhorar o modelo por meio do teste de Omnibus. O teste Omnibus será usado para verificar a qualidade do ajuste dos modelos, onde um modelo bem ajustado é representado por um $p < 0,05$.

Adicionalmente, nós iremos conduzir análises de sensibilidade excluindo participantes doentes no primeiro ano de acompanhamento para reduzir um viés de causalidade reversa. Finalmente, para todas as análises, nós iremos considerar um nível de significância de $p < 0,05$.

Potenciais fatores de confusão

Nossos resultados serão apresentados de acordo com 2 modelos, baseados em estudos anteriores e identificado pelo gráfico acíclico direcionado (figura 12) (LIU et al., 2020; STAMATAKIS et al., 2019b; YOUNG et al., 2014): **modelo 1**: ajustado para idade, sexo, cor da pele, escolaridade, renda; **modelo 2**: modelo 1 + características demográficas, histórico familiar de doenças cardiovasculares, consumo de álcool, tabagismo e dieta.

Em nossa análise, uma vez que índice de massa corporal; diabetes; hipertensão dislipidemia são potenciais mediadores na cadeia causal, iremos ajustar na análise de sensibilidade para evitar o sobreajuste.

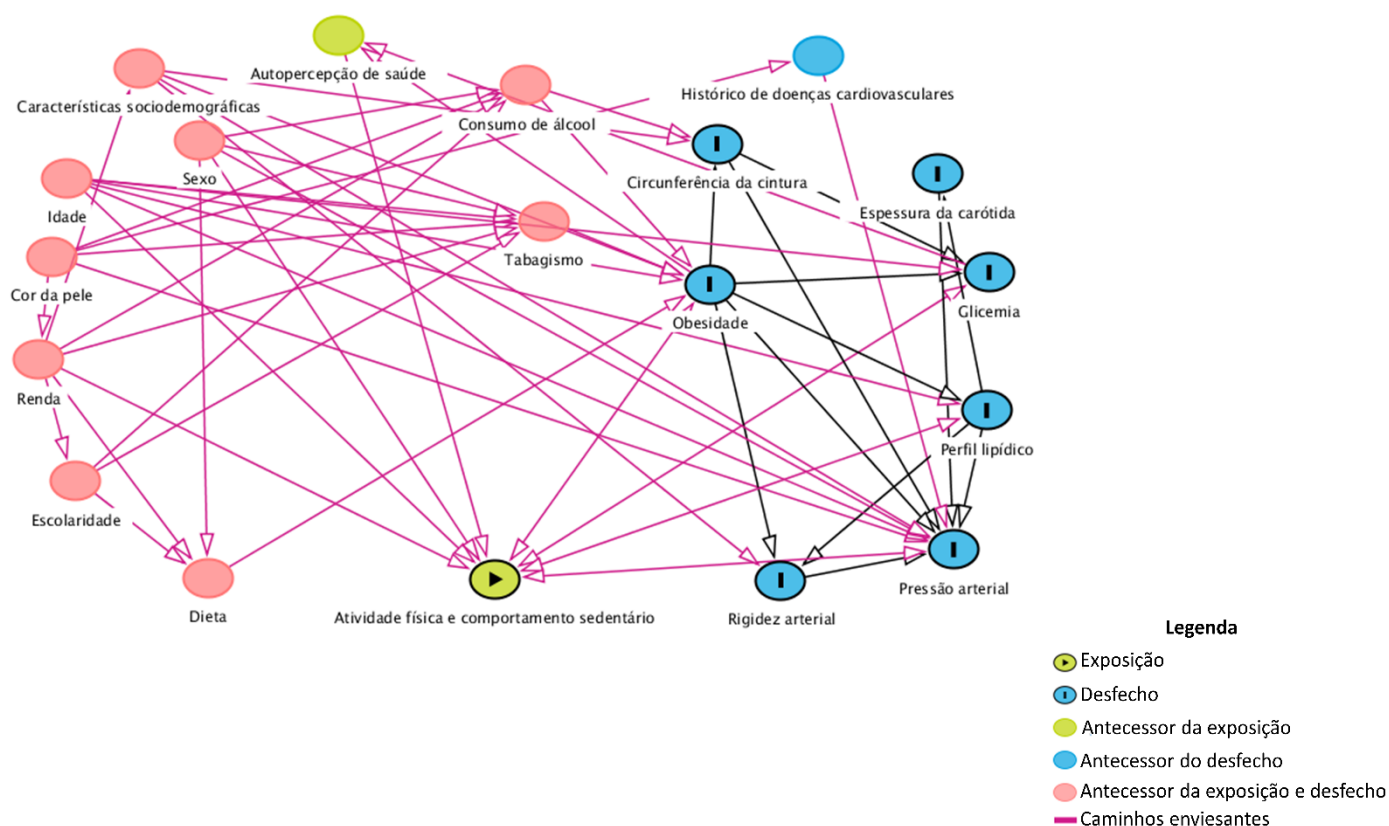


Figura 12. Gráfico acíclico direcionado que apresenta as relações entre exposições e desfechos.

Aspectos éticos e riscos e benefícios para os voluntários

O protocolo do estudo Coorte de 1982 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (Of. 16/12), sendo obedecidos os princípios éticos em todas as fases do estudo. Todos os participantes deverão ler e, mediante o aceite dos termos, deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) concordando em participar da pesquisa. No entanto, em qualquer momento, o paciente poderá pedir desistência da pesquisa e retirada do TCLE.

Durante a realização de algum teste ou exames bioquímicos e físicos durante o período de visita, a previsão de riscos é relativamente baixa, com provável sensação de cansaço, aumento dos batimentos cardíacos e da frequência respiratória, sobretudo em decorrência de algum teste físico (teste de aptidão cardiorrespiratória, por exemplo). Em relação aos exames bioquímicos, é provável que os pacientes apresentem alguma marca de cor roxa no braço (local da inserção da agulha) após o exame, mas, trata-se de uma marca indolor, que é um hematoma causado pelo extravasamento de sangue durante o período de coleta. Mas, como mencionado, é um possível evento que não causará nenhum risco ou dano ao participante. Nesse caso, o participante será orientado a fazer compressa com água morna no local durante o dia.

Adicionalmente, visando minimizar todos os potenciais riscos, é importante declarar que todos os testes e exames serão realizados por profissionais formados, sendo todos aptos a prestar serviços de primeiros socorros em decorrência de algum evento que venha a ocorrer. O local onde irá ocorrer os testes e exames estará equipado com os equipamentos necessários para prestar os primeiros socorros, a saber: luvas; verificador de pressão arterial; glicosímetro; termômetro; gases; esparadrapo, soro fisiológico e outros utensílios básicos para prestar os socorros iniciais. Adicionalmente, caso ocorra alguma situação mais grave, o Serviço de Atendimento Móvel de urgência (SAMU) será acionado imediatamente.

Os voluntários do estudo terão como benefício uma **(i)** avaliação física completa (através de medidas antropométricas) e **(ii)** Exame de densitometria óssea de corpo completo, que é útil para mostrar o estado atual da saúde óssea, bem como dados sobre a composição corporal (peso corporal; massa livre de gordura e massa magra) e **(iii)** uma orientação que incluirá fatores relacionados a atividade física e orientações comportamentais para minimizar quantidade de tempo em comportamento sedentário.

REFERÊNCIAS

- AGGIO, D. et al. Association between 20-Year Trajectories of Nonoccupational Physical Activity from Midlife to Old Age and Biomarkers of Cardiovascular Disease: A 20-Year Longitudinal Study of British Men. **American Journal of Epidemiology**, v. 187, n. 11, p. 2315–2323, 2018.
- ALTENBURG, T. M. et al. The prospective relationship between sedentary time and cardiometabolic health in adults at increased cardiometabolic risk - the Hoorn Prevention Study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 11, n. 1, p. 1–6, 2014.
- AMADID, H. et al. The role of physical activity in the development of first cardiovascular disease event: A tree-structured survival analysis of the Danish ADDITION-PRO cohort. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2018.
- ARTINIAN, N. T. et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: A scientific statement from the american heart association. **Circulation**, v. 122, n. 4, p. 406–441, 2010.
- BALLIN, M. et al. Associations of Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time with the Risk of Stroke, Myocardial Infarction or All-Cause Mortality in 70-Year-Old Men and Women: A Prospective Cohort Study. **Sports Medicine**, v. 51, n. 2, p. 339–349, 2021.
- BELL, J. A. et al. Combined effect of physical activity and leisure time sitting on long-term risk of incident obesity and metabolic risk factor clustering. **Diabetologia**, v. 57, n. 10, p. 2048–2056, 2014.
- BELLETTIERE, J. et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Disease in Older Women: The OPACH Study. **Circulation**, v. 139, n. 8, p. 1036–1046, 2019.
- BENNETT, D. A. et al. Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women. **JAMA Cardiology**, v. 2, n. 12, p. 1349–1358, 2017.
- BIELEMANN, R. M. et al. Objectively Measured Physical Activity Reduces the Risk of Mortality among Brazilian Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 68, n. 1, p. 137–146, 2020.
- BIKDELI, B. et al. Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990-2011. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 3, p. 1–10, 2017.

- BISWAS, A. et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 2, p. 123–132, 2015.
- CARTER, S. et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease risk: Mediating mechanisms. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 45, n. 2, p. 80–86, 2017.
- CELIS-MORALES, C. A. et al. Associations of discretionary screen time with mortality, cardiovascular disease and cancer are attenuated by strength, fitness and physical activity: Findings from the UK Biobank study. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2018.
- CHASTIN, S. et al. Joint association between accelerometry-measured daily combination of time spent in physical activity, sedentary behaviour and sleep and all-cause mortality: A pooled analysis of six prospective cohorts using compositional analysis. **British Journal of Sports Medicine**, p. 1–10, 2021.
- CHOI, B. G. et al. Association of Major Adverse Cardiac Events up to 5 Years in Patients With Chest Pain Without Significant Coronary Artery Disease in the Korean Population. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 12, p. 6–8, 2019.
- CHOMISTEK, A. K. et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: Results from the women's health initiative. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 23, p. 2346–2354, 2013.
- DA SILVA, I. C. M. et al. Physical activity levels in three Brazilian birth cohorts as assessed with raw triaxial wrist accelerometry. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 6, p. 1959–1968, 2014.
- DE REZENDE, L. F. M. et al. Sedentary behavior and health outcomes: An overview of systematic reviews. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.
- DEMPSEY, P. C. et al. Sedentary behavior and chronic disease: Mechanisms and future directions. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 17, n. 1, p. 52–61, 2020.
- DIPIETRO, L. et al. Advancing the global physical activity agenda: recommendations for future research by the 2020 WHO physical activity and sedentary behavior guidelines development group. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 17, n. 1, p. 1–11, 2020.

DOHRN, I. M. et al. Accelerometer-measured sedentary time and physical activity—A 15 year follow-up of mortality in a Swedish population-based cohort. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 21, n. 7, p. 702–707, 2018.

DOHRN, I. M.; WELMER, A. K.; HAGSTRÖMER, M. Accelerometry-assessed physical activity and sedentary time and associations with chronic disease and hospital visits - A prospective cohort study with 15 years follow-up. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2019.

DUNSTAN DW CARTER SE, OWEN N., D. S. Sit less and move more for cardiovascular health: Emerging insights and opportunities. **Nature Reviews Cardiology**, v. accepted f, 2020.

EKBLOM-BAK, E. et al. Physical activity attenuates cardiovascular risk and mortality in men and women with and without the metabolic syndrome – a 20-year follow-up of a population-based cohort of 60-year-olds. **European Journal of Preventive Cardiology**, 2020.

EKELUND, U. et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1302–1310, 2016.

EKELUND, U. et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 14, p. 886–894, 2019a.

EKELUND, U. et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: Systematic review and harmonised meta-analysis. **The BMJ**, v. 366, p. 1–10, 2019b.

EKELUND, U. et al. Joint associations of accelero-meter measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: A harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 24, p. 1499–1506, 2020.

EVENSON, K. R.; WEN, F.; HERRING, A. H. Associations of Accelerometry-Assessed and Self-Reported Physical Activity and Sedentary Behavior with All-Cause and Cardiovascular Mortality among US Adults. **American Journal of Epidemiology**, v. 184, n. 9, p. 621–632, 2016.

- FIGUEIRÓ, T. H. et al. Association of objectively measured sedentary behavior and physical activity with cardiometabolic risk markers in older adults. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, p. 1–15, 2019.
- FITZGERALD, J. D. et al. Association of objectively measured physical activity with cardiovascular risk in mobility-limited older adults. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 2, 2015.
- FRANKS, P. et al. Do changes in traditional coronary heart disease risk factors over time explain the association between socio-economic status and coronary heart disease? **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 11, 2011.
- FULL, K. M. et al. Cardiovascular risk and functional burden at midlife: Prospective associations of isotemporal reallocations of accelerometer-measured physical activity and sedentary time in the CARDIA study. **Preventive Medicine**, v. 150, n. November 2020, p. 106626, 2021.
- GENNUSO, K. P. et al. Sedentary behavior, physical activity, and markers of health in older adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 45, n. 8, p. 1493–1500, 2013.
- GIBBS, B. B. et al. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sedentary time and metabolic Disease: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) Study. **Diabetes Care**, v. 38, n. 10, p. 1835–1843, 2015.
- HOLTERMANN, A. et al. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: The contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. **European Heart Journal**, v. 42, n. 15, p. 1499–1511, 2021.
- KAMIOKA, H. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015 statement. **Japanese Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 8, p. 1177–1185, 2019.
- KATZMARZYK, P. T. et al. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 41, n. 5, p. 998–1005, 2009.
- KATZMARZYK, P. T. et al. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1227–1241, 2019.
- KATZMARZYK, P. T. et al. Should we target increased physical activity or less sedentary behavior in the battle against cardiovascular disease risk development? **Atherosclerosis**, v. 311, n. March, p. 107–115, 2020.

- KNAEPS, S. et al. Ten-year change in sedentary behaviour, moderate-To-vigorous physical activity, cardiorespiratory fitness and cardiometabolic risk: Independent associations and mediation analysis. **British Journal of Sports Medicine**, v. 52, n. 16, p. 1063–1068, 2018.
- LAMB, M. J. E. et al. Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 59, n. 1, p. 110–120, 2016.
- LAMONTE, M. J. et al. Association of Sedentary Time and Incident Heart Failure Hospitalization in Postmenopausal Women. **Circulation: Heart Failure**, n. December, p. 757–766, 2020.
- LAURSEN, A. H. et al. Intensity versus duration of physical activity: Implications for the metabolic syndrome. A prospective cohort study. **BMJ Open**, v. 2, n. 5, 2012.
- LAVIE, C. J. et al. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. **Circulation Research**, v. 124, n. 5, p. 799–815, 2019.
- LEAR, S. A. et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2643–2654, 2017.
- LEE, I. M. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 219–229, 2012.
- LEE, Y. et al. Association of Sedentary Time and Physical Activity with the 10-Year Risk of Cardiovascular Disease: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014–2017. **Korean Journal of Family Medicine**, v. 41, n. 6, p. 374–380, 2020.
- LIU, Q. et al. Sedentary behavior and risk of incident cardiovascular disease among Chinese adults. **Science Bulletin**, v. 65, n. 20, p. 1760–1766, 2020.
- LYNCH, J. W. et al. Do cardiovascular risk factors explain the relation between socioeconomic status, risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and acute myocardial infarction? **American Journal of Epidemiology**, v. 144, n. 10, p. 934–942, 1996.
- MATTHEWS, C. E. et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 2, p. 437–445, 2012.

- MENAI, M. et al. Determining the association between types of sedentary behaviours and cardiometabolic risk factors: A 6-year longitudinal study of French adults. **Diabetes and Metabolism**, v. 42, n. 2, p. 112–121, 2016.
- MILAN, A. et al. Current assessment of pulse wave velocity: Comprehensive review of validation studies. **Journal of Hypertension**, v. 37, n. 8, p. 1547–1557, 2019.
- OLIVEIRA, G. M. M. DE et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 3, p. 308–439, 2020.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.
- PANDEY, A. et al. Continuous dose-response association between sedentary time and risk for cardiovascular disease a meta-analysis. **JAMA Cardiology**, v. 1, n. 5, p. 575–583, 2016.
- PATTERSON, R. et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 9, p. 811–829, 2018a.
- PATTERSON, R. et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 9, p. 811–829, 2018b.
- PETERS, S. A. E.; MUNTNER, P.; WOODWARD, M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. **Circulation**, v. 139, n. 8, p. 1025–1035, 2019.
- PETERSEN, C. B. et al. Total sitting time and risk of myocardial infarction, coronary heart disease and all-cause mortality in a prospective cohort of Danish adults. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 11, n. 1, 2014.
- PETERSEN, C. B.; BAUMAN, A.; TOLSTRUP, J. S. Total sitting time and the risk of incident diabetes in Danish adults (the DANHES cohort) over 5 years: A prospective study. **British Journal of Sports Medicine**, v. 50, n. 22, p. 1382–1387, 2016.
- PICAVET, H. S. J. et al. The relation between occupational sitting and mental, cardiometabolic, and musculoskeletal health over a period of 15 years - The Doetinchem Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2016.
- PIERCY, K. L. et al. The physical activity guidelines for Americans. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 19, p. 2020–2028, 2018.

- RAMIRES, V. V. et al. Physical activity levels objectively measured among older adults: A population-based study in a Southern city of Brazil. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2017.
- RAMSAY, S. E. et al. The influence of neighbourhood-level socioeconomic deprivation on cardiovascular disease mortality in older age: Longitudinal multilevel analyses from a cohort of older British men. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 69, n. 12, p. 1224–1231, 2015.
- ROSE, A. V. et al. Protocol for the WARM Hearts study: Examining cardiovascular disease risk in middle-aged and older women-A prospective, observational cohort study. **BMJ Open**, v. 11, n. 5, 2021.
- ROWLANDS, A. V. et al. Raw Accelerometer Data Analysis with GGIR R-package: Does Accelerometer Brand Matter? **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 10, p. 1935–1941, 2016a.
- ROWLANDS, A. V. et al. Moving forward with backward compatibility: Translating wrist accelerometer data. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 11, p. 2142–2149, 2016b.
- ROWLANDS, A. V. et al. Accelerometer-assessed physical activity in epidemiology: Are monitors equivalent? **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 50, n. 2, p. 257–265, 2018.
- SACRAMENTO-PACHECO, J. et al. Cardiovascular risk assessment tools: A scoping review. **Australian Critical Care**, v. 32, n. 6, p. 540–559, 2019.
- SAME, R. V. et al. Relationship Between Sedentary Behavior and Cardiovascular Risk. **Current Cardiology Reports**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2016.
- SAUNDERS, T. J. et al. Sedentary Behaviour, Visceral Fat Accumulation and Cardiometabolic Risk in Adults: A 6-Year Longitudinal Study from the Quebec Family Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. 1–8, 2013.
- SCHULTZ, W. M. et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: Challenges and interventions. **Circulation**, v. 137, n. 20, p. 2166–2178, 2018.
- SEGUIN, R. et al. Sedentary behavior and mortality in older women: The women's health initiative. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 46, n. 2, p. 122–135, 2014.

- SHUVAL, K. et al. Sedentary behavior, cardiorespiratory fitness, physical activity, and cardiometabolic risk in men: The cooper center longitudinal study. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 8, p. 1052–1062, 2014.
- STAMATAKIS, E. et al. Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 6, p. 377–382, 2019a.
- STAMATAKIS, E. et al. Sitting Time, Physical Activity, and Risk of Mortality in Adults. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 16, p. 2062–2072, 2019b.
- STAMATAKIS, E.; HAMER, M.; MISHRA, G. D. Early adulthood television viewing and cardiometabolic risk profiles in early middle age: Results from a population, prospective cohort study. **Diabetologia**, v. 55, n. 2, p. 311–320, 2012.
- STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Online)**, v. 355, p. 4–10, 2016.
- STEWART, L. K. et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 10, p. 1714–1719, 2007.
- STRINGHINI, S. et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1·7 million men and women. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1229–1237, 2017.
- TROIANO, R. P.; STAMATAKIS, E.; BULL, F. C. How can global physical activity surveillance adapt to evolving physical activity guidelines? Needs, challenges and future directions. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 24, p. 1468–1473, 2020.
- UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, 2020.
- VIRANI, S. S. et al. **Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association**. [s.l: s.n.]. v. 143
- VISSEREN, F. L. J. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. **European Journal of Preventive Cardiology**, p. 1–111, 2021.
- WAHID, A. et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 9, 2016.

- WARREN, T. Y. et al. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 5, p. 879–885, 2010.
- WHO CONSULTATION ON OBESITY (1999: GENEVA S.; ORGANIZATION W. H. **Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation:** WHO technical report series ; 894. Geneva PP - Geneva World Health Organization, , 2000.
- Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>>
- WIJNDAELE, K. et al. Increasing objectively measured sedentary time increases clustered cardiometabolic risk: A 6 year analysis of the ProActive study. **Diabetologia**, v. 57, n. 2, p. 305–312, 2014.
- WINKLEBY, M. A. et al. Socioeconomic status and health: How education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. **American Journal of Public Health**, v. 82, n. 6, p. 816–820, 1992.
- WINZER, E. B.; WOITEK, F.; LINKE, A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 4, p. 1–15, 2018.
- WISEMAN, A. J. et al. Associations of change in television viewing time with biomarkers of postmenopausal breast cancer risk: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. **Cancer Causes and Control**, v. 25, n. 10, p. 1309–1319, 2014.
- XIAO, Q. et al. Ten-year change in neighborhood socioeconomic deprivation and rates of total, cardiovascular disease, and cancer mortality in older US adults. **American Journal of Epidemiology**, v. 187, n. 12, p. 2642–2650, 2018.
- YOUNG, D. R. et al. Effects of physical activity and sedentary time on the risk of heart failure. **Circulation: Heart Failure**, v. 7, n. 1, p. 21–27, 2014.
- ZHANG, X. et al. Physical activity and risk of cardiovascular disease by weight status among U.S adults. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, p. 1–13, 2020.
- ZHOU, Z. et al. Sedentary Behavior Predicts Changes in Cardiometabolic Risk in Professional Workers: A One-Year Prospective Study. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 4, p. e117–e123, 2016.

APÊNDICE

Quadro 6. Artigos incluídos na revisão de literatura de AF, CS e fatores de risco cardiovasculares (n=15)

Autores/ano	País /Continente	Tamanho da amostra, idade e sexo	Exposição (AF e comportamento sedentário)	Desfecho	Principais resultados
Allan J. Wiseman, et al (2014)	Austrália (Oceania)	n total = 1001; Mulheres (pós-menopausa); ≥ 55 anos.	Para AF, o tempo total utilizado em AFMV, relatado na semana anterior, foi mensurado através do "Active Australia questionnaire", e reportado em minutos. Na linha de base e no acompanhamento, o "TA-TV" foi mensurado usando um questionário padronizado (separando semana e final de semana); o TT foi reportado em horas/dia e de forma categórica.	IMC; CC; disfunção metabólica (GJ, GP de 2 h, insulina em jejum, resistência à insulina HOMA-IR); e PCR.	A medida de AFMV foi utilizada apenas como ajuste. Mudanças em relação ao TT durante o período de acompanhamento foi positivamente associado com IMC, CC, IJ e HOMA-IR). Por outro lado, os autores reportaram que o aumento do TS (habitual), pode aumentar o risco de CM entre as mulheres na pós menopausa.
Kelsie M. Full, et al. (2021)	USA (América do Norte)	n total= 1648 (61% mulheres); Homens e mulheres; 45 ± 4 anos;	AF e CS foram mensuradas através de um acelerômetro; Os autores reportaram o tempo gasto (em minutos/dia) para CS, AFL e AFMV.	O RC foi definido como ≥ 2 fatores de risco cardiovascular (hipertensão e hipercolesterolemia não tratadas / não controlada, diabetes tipo 2, função renal reduzida)	Como trata-se de um estudo que avaliou realocações isotemporais de AF e CS, as variáveis foram tratadas de forma independente (apenas com ajustes nos modelos); AFMV está associada a menores chances de RC.

Joshua A. Bell, et al. (2014)	Inglaterra (Europa)	n total = 3670 participantes; 73% mulheres e média de idade de 56 anos.	A AF foi avaliada usando uma versão modificada de 20 itens do Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. Os participantes relataram a frequência e a duração de várias atividades, incluindo esportes, caminhada, ciclismo. Para CS, os participantes também foram questionados: 'Em média, quantas horas por semana você passa sentado em casa, por ex. assistindo TV, costurando, em uma mesa? ', para o qual os participantes selecionaram uma das oito respostas: nenhuma, 1, 2–5, 6–10, 11–20, 21–30, 31–40, 40+ h.	Os FRC foram: obesidade (IMC$\geq$30 kg / m²) e agrupamento de fator de risco metabólico incidente (dois ou mais dos seguintes: colesterol HDL baixo, triglicérido elevado, hipertensão, hiperglicemia, RI) durante o período de acompanhamento.	AF, mas não o CS, foi associado com a incidência de obesidade. As menores razões de chances para obesidade foram em participantes com mais tempo de AF e baixo tempo de lazer. Os autores concluem que tanto altos níveis de AF, quanto um baixo nível de TS, são associados com uma menor incidência de obesidade. No entanto, as associações com o método agrupado de FRC não são claros.
Bethany Barone Gibbs, et al. (2015)	Pennsylvania (América do Norte)	n= 2027 participantes; 57% de mulheres; 38–50 anos,	A AF e o CS foram mensurados através de um acelerômetro (model 7164; ActiGraph, Pensacola, FL). Baseado em CPM, os seguintes pontos de cortes foram utilizados: CS (0-99 com); AF leve (100-2019 cpm); e AF moderada-vigorosa (>2020 cpm). O CS foi avaliado em horas/dia, mas,	Os desfechos foram: variáveis metabólicas contínuas (GJ, IJ, glicose pós-alimentação de 2 h, HOMA-IR e HbA1c e desfechos metabólicos: GJR,	CS foi independentemente relacionado à insulina, HOMA-IR e DM prevalente e GJR, mas não previu mudanças de 5 anos nos parâmetros metabólicos ou incidência de DM.

			depois, categorizado em: 6h; 6-8h; 8-10h ou +10 h.	TG, pré-diabetes por HbA1c e DM.	Esses resultados sugerem que um CS mais alto pode não ser um fator de risco para futuros DM. Nesse sentido, parece que quanto maior o CS, mais forte é a associação com os desfechos em saúde.
M. Menai, et al.(2016)	França(Europa)	n= 2517 participantes;1311 homens e 1206 mulheres;Idade de 45 - 65, com média de 55.5 ± 4.9 anos.	AF e CS foram mensurados através de um questionário French-validated self-administered version, do Modifiable Activity Questionnaire (MAQ).O instrumento avalia AF nos últimos 12 meses em vários domínios de AVD. O CS é avaliado sobre o TA-TV, lendo, jogando vídeo game, etc.	Os FRC foram: IMC, percentual de massa gorda, CC, PAD e PAS, glicemia em jejum, triglicerídeos, HDL, LDL e pressão de pulso. Em adição, os autores incluíram SM.	Durante o período de acompanhamento, o aumento do TA-TV foi positivamente associado com o IMC e percentual de gordura. Também foram encontradas associações reversas, com mudanças no IMC, percentual de massa gorda e CC positivamente associadas com TA-TV e uso de computador. As associações entre leitura e FRC foram menos consistentes. AF foi usada apenas como variável de ajuste.

E. Stamatakis, et al. (2011)	Inglaterra (Europa)	n= 5,972 (2,947 homens);	Tanto AF, quanto CS, foram avaliados aos 23 e 44 anos através de um questionário. Para AF, algumas perguntas foram feitas sobre a frequência de esportes e participação em exercícios (≥ 5, 3-4, 1-2 vezes por semana, 2-3 vezes por mês, uma vez por mês, nenhuma). TA-TV foi avaliado por um questionário administrado por entrevista e relatado como frequência semanal (≥ 5, 3-4, 1-2 vezes por semana; 2-3 vezes nas últimas 4 semanas; uma vez nas últimas 4 semanas; de forma alguma nas últimas 4 semanas).	FRC foram: HbA1c, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, fibrinogênio, PCR, PAD e PAS. Em adição, foi gerado um escore de RC agrupado com essas variáveis.	Os autores concluíram que um maior TT (frequência e duração), foram associados positivamente com PCR, fibrogêneo, CC, PAD e PAS e o escore de RC agrupado. AF foi usada apenas dentro do modelo de ajuste.
Katrien Wijndaele, et al. (2013)	Inglaterra (Europa)	n= 171 participantes (46% homens); Idade: 42.52 $\pm$ 6.3 anos;	AF e CS foram mensurados através de um acelerômetro; e o TA-TV (h/dia) foi mensurado através de autorrelato.	O RC foi determinado como sendo: escore de RC agrupado incorporando indicadores de obesidade central (CC), dislipidemia (triglicerídeos e colesterol HDL), hipertensão (PAD e PAS) e hiperglicemia (GPJ e insulina sérica);	Aumento no TS foram positivamente associados com aumento no escore de RC e triglicerídeos (de maneira isolada), independente dos valores de base de TS e AFMV. Aumentos no tempo de AFMV (h / dia) foram associados a diminuições maiores na CC, independentemente

				As variáveis também foram analisadas de maneira individual.	do AFMV basal e dos TS, mudança no TS e outros fatores de confusão. TT não foi independentemente associado a nenhum dos desfechos cardiometabólicos
Adam Hoegsbro Laursen, et al. (2012)	Dinamarca (Europa)	10 135 homens e mulheres com idades entre 21-98 anos	Hábitos de AF foram acessados através de um questionário. Em geral, o questionário inclui o tempo gasto em AF, caminhada e corrida. Tempo gasto em AF foi classificado como: sedentário ou AF leve (<2/semana); AFL: 2-4h/semana); AFM: >4h/semana ou 2-4h/semana de AFV; alta AF mais do que 4h/semana.	O desfecho, que foi SM, foi definido como: obesidade central (CC> 102 cm em homens,> 88 cm em mulheres), triglicerídeos elevados ($\geq 1,7$ mm ou tratamento medicamentoso específico para esta anormalidade lipídica), HDL-colesterol reduzido (<1,03 mg/dL em homens, <1,30 mg/dL em mulheres), hipertensão (≥ 130 mm Hg sistólica e / ou ≥ 85 mm Hg diastólica ou tratamento com drogas anti-hipertensivas) e GP	A prevalência de SM foi associada com tempo gasto em AF e velocidade de caminhada mais baixas e foi menor em corredores do que em não corredores. O risco de desenvolver SM foi reduzido em indivíduos com AFM ou alta, maior velocidade de caminhada e em corredores, enquanto um maior volume de caminhada não foi associado a risco reduzido.

				elevada sem jejum (> 7,8 mm ou tratamento com drogas antidiabéticas). O número de critérios atendidos, o escore de MS, pode assumir valores de 0 (critérios zero presentes) a 5 (todos os critérios presentes), com valores ≥ 3 definidos como síndrome metabólica	
Maxine J. E. Lamb, et al. (2016)	Inglaterra (Europa)	n= 308 adultos (34 mulheres); Média de idade: 61 anos (40-69 anos);	AF e CS foram medidos através de um acelerômetro (Actiheart, CamNtech, Cambridge, UK). AFMV (min/dia) foi classificada como atividades acima de ≥ 3.0 METs; CS (horas/dia) foi classificado como atividade <1.5 METs.	O escore de RC agrupado foi construído somando escores z de valores basais para CC, PAS, HbA1c, o inverso da concentração de HDL-colesterol e, devido a sua distribuição não normal, o logaritmo natural da concentração de triglicerídeos.	Aumentos no AFMV foram associados a reduções na PAS; durante o tempo de acompanhamento, em comparação com os indivíduos que diminuíram o TS, aqueles que aumentaram o TS tiveram um aumento maior na CC.

Zhixiong Zhou, et al. (2016)	China (Ásia)	203 trabalhadores profissionais (55,6% mulheres; idade média = 41,9 (entre 22 e 62 anos)	AF e CS foram medidos através de um acelerômetro (Actigraph GT3X-Plus, Pensacola, FL); Os cpm de AF foram processadas usando ActiLife 6 (versão 6.11.5) para gerar medidas (horas / dia) de CS diário (contagens <100 contagens / minuto), 14,17 AFL diária (100 a 2020 contagens / minuto) e AFMV diário (> 2020 contagens / minuto).	As variáveis de RC foram: CC, GPJ, triglicerídeos, HDL, colesterol total e LDL. Em adição, um escore de RC foi calculado como a média dos escores z de sete medidas de risco cardiometabólico após a inversão do HDL-C. Essas medidas incluíram a CC para obesidade central, PAD e PAS para hipertensão, triglicerídeos e HDL- C para dislipidemia, razão triglicerídeos / HDL-C e GPJ para hiperglicemia.	O alto nível de CS no início do estudo previu significativamente a incidência de SM. AF foi utilizada apenas como modelo de ajuste.
Kerem Shuval, et al. (2014)	Atlanta (América do Norte)	n total= 1304 homens; com média de idade de 46.2 anos.	A AF foi avaliada através de questionário, onde foi questionado sobre tipo, frequência e intensidade da AF. Depois, com base na frequência e duração das atividades, os autores calcularam os MET de cada atividade e expressaram em (h/semana). O CS foi baseado em autorrelato (tempo de TV e tempo dirigindo) (horas por semana)). Foram	RC foi definido como: GJ (mg / dL), PAD e PAS (mm Hg), colesterol total (mg / dL), LDL-C (mg / dL), HDL- (mg / dL) e triglicerídeos (mg / dL). O índice triglicerídeo-HDL-	Em comparação ao grupo referência (<9h/semana em CS), o grupo com maior CS foi associado com maiores níveis de triglicerídeos; HDL, IMC, CC e percentual de gordura. O TS não foi

			determinados os seguintes quartis: 1-9, 10-15, 16-21, e 22-85 h/semana.	C foi usado porque foi considerado um forte preditor de RI e risco de doença cardíaca coronária. Em adição, os autores também avaliaram a presença de RM.	associado à incidência de SM em modelos multivariados. A AF foi usada apenas como modelo de ajuste.
Travis J. Saunders, et al. (2013)	Canadá (América do Norte)	n=123 homens e 153 mulheres com idades entre 18 e 65 anos	AF e CS foram mensurados através do autorrelato. Os indivíduos tiveram que preencher um diário de AF por 3 dias, incluindo 2 dias de semana e 1 dia de fim de semana, com cada dia sendo dividido em 96 períodos de 15 minutos cada. Foi calculado o tempo gasto em AFMV e o CS.	RC, incluindo IJ, glicose, lipídios do sangue, RI e tolerância oral à glicose foram mensurados no estudo.	Após ajuste, o CS basal não foi associado a mudanças na adiposidade visceral ou qualquer outro marcador de RC. No modelo longitudinal que ajustou para todas as covariáveis estudadas, cada aumento de 15 minutos. no CS da linha de base ao acompanhamento foi associado a um aumento de 0,13 cm na CC. No entanto, não houve associação entre mudanças no CS e mudanças na adiposidade visceral ou outros marcadores de RC.

Sara Knaeps, et al. (2016)	Bélgica (Europa)	n= 425 participantes (65% homens); Idade com média de 55,8 anos.	O CS e a AF foram avaliadas por meio Flemish Physical Activity Computerized Questionnaire (FPACQ). CS (horas / semana) foi estimado pedindo aos participantes que relatar a quantidade de tempo que eles gastaram em tempo de tela e transporte passivo. AFMV (horas / semana) foi estimado como uma combinação de participação em esportes e transporte ativo, incluindo apenas atividades com uma intensidade ≥ 3 equivalentes metabólicos (METs), de acordo com o compêndio de Ainsworth.	O desfecho foi alteração simultânea no RC agrupado e seus componentes individuais (CC, GJ, HDL, triglicerídeos e PA)	Um aumento maior no CS foi associado a uma alteração mais prejudicial no RC agrupado, CC, HDL e triglicerídeos, independentemente da alteração no AFMV. Maior redução no AFMV foi associada a maior diminuição no HDL e aumento no RC agrupado, CC e GJ, independente da mudança no CS.
Teatske M Altenburg, et al. (2014)	Amsterdan (Europa)	n= 22 adultos com idades entre 30-50 anos (42% homens)	A AF total foi avaliada usando o Short Questionnaire to Assess Health-enhancing physical activity (SQUASH). A AF total (leve, moderada e vigorosa) foi calculada somando-se os minutos por dia despendidos nos diferentes domínios. O TS durante o lazer em minutos por dia (dias de semana e dias de fim de semana combinados) foi avaliado usando uma subescala Activity Questionnaire for Adolescents & Adults (AQuAA). Os participantes foram questionados sobre a média do tempo gasto em: 1) vendo TV, 2) usar o computador, 3) ler e 4) em outras	Os biomarcadores de RC incluíram indicadores de sobrepeso (peso corporal, RCQ), PA, níveis plasmáticos de GJ, HbA1c, colesterol total, HDL -C, LDL-C e triglicerídeos. O risco de 9 anos de desenvolver DM2 e o risco de 10 anos de uma DCV fatal foram estimados de acordo com a	A análise da equação de estimativa generalizada demonstrou que, ao longo de um período de dois anos, níveis mais elevados de TS geral e TA-TV foram fracamente, mas negativamente associados com 1 dos 13 fatores de RC estudados (HDL). O TS geral, assim como o TS em diferentes domínios, praticamente não teve

			atividades sedentárias (por exemplo, sentar enquanto conversa com amigos, jogar jogos de tabuleiro, sentar no carro).	fórmula descrita no estudo Risco de Aterosclerose em Comunidades e no projeto Avaliação de Risco Coronário Sistemático.	relação com os fatores de RC.
H. Susan J. Picavet, et al.(2016)	Holanda (Europa)	n= 1509 participantes (homens e mulheres) Média de idade 54 anos.	A AF ocupacional foi avaliada com duas questões que se referem a 1) trabalho sedentário ou 2) horas de trabalho sentado. A AF de lazer foi medida com um questionário validado autoaplicável. Este questionário inclui o tempo gasto em AF durante o trabalho, lazer, atividades domésticas, transporte, esportes e outras atividades extenuantes.	Os seguintes RC foram avaliados e usados no presente estudo: IMC, hipertensão e hipercolesterolemia.	Os autores não encontraram associações entre a AF ocupacional e os desfechos cardiometabólicos. O tempo gasto em AF foi utilizado apenas como ajuste no modelo.

Abreviaturas: AF: atividade física; AFL: atividade física leve; AFVM: atividade física moderada vigorosa; CC: circunferência da cintura; CPM: counts por minuto; DM: diabetes mellitus; FRC: fator(es) de risco cardiovascular(es); GJ: glicemia em jejum; GJR: glicemia em jejum reduzida; GPJ: glicose plasmática em jejum; HDL: high-density lipoprotein; HbA1c: Hemoglobina A1C; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance IMC: índice de massa corporal; IJ: insulina em jejum; LDL: low-density lipoprotein; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PCR: proteína C reativa; RC: risco cardiovascular; RCQ: relação cintura quadril; RI: resistência insulínica; SM: síndrome metabólica; TA-TV: tempo assistindo TV; TS: tempo sedentário; TT: tempo de tela; TG: tolerância à glicose;

Quadro 7. Artigos incluídos na revisão de literatura de AF, CS e ECM (n=9)

Autores/ano	Pais/Continente	Tamanho da amostra, idade e sexo	Exposição (AF e comportamento sedentário)	Desfecho	Principais resultados
Carlos A. Celis-Morales, et al. (2018)	Reino Unido (Europa) UK Biobank	n total = 390,089; 54% mulheres; 40-69 anos;	AF e TT (proxy de CS) foram mensurados através de autorrelato. AF: Questionário Internacional de AF (METs) TT: Pergunta aberta sobre TT (TV, TC) (tempo utilizado)	EC (admissão hospitalar ou morte)	22,210 EC; AC: TT dividido em: <2 h, 2–3h, 4–5 h e >5 h; AF: Em tercís (alta AF, média AF e baixa AF); Associação discreta entre os grupos de AF e CS com EC: 1) alta AF e quartis de CS – Razão de risco (média) de 1,01 (IC 95% 0,98 – 1,03); 2) média AF e quartis de CS – Razão de risco (média de 1,04 (IC 95% 1,03 – 1,05); 3) baixa AF e quartis de CS – razão de risco (média) de 1,05 (IC 95% - 1,02 - 1,08).
Derrick A. Bennett, et al. (2017)	Inglaterra (Europa) China Kadoorie Biobank	n total = 487 334; 59% mulheres; Média de idade (DP): 51 (10,5) anos. (35 - 74 anos)	AF e CS foram mensurados através de autorrelato; AF: Questionário com perguntas abertas, depois, expresso em METs; CS: pergunta aberta sobre tempo utilizado em CS.	ECM (infarto agudo do miocárdio; hemorragia intracerebral; IAM; AVC, mortalidade por DC, etc.)	36,184 EC; Grupo de AF e CS divididos em tercís (total de 9 grupos); Sem associação entre AF, CS e EC.

Michael J. LaMonte, et al. (2020)	Estados Unidos (América do Norte)	n = 80 982 mulheres na pós menopausa; Idade entre 50-79 anos;	AF e CS foram mensurados através de autorrelato; AF: Questionário com perguntas abertas e dados expressos em MET's. CS: pergunta aberta sobre tempo utilizado em CS.	Hospitalização por IC.	Grupo CS: ≤ 4.5 , 4.6–8.5, > 8.5 h/d Grupo AF: 0; $> 0 - 7.4$ e ≥ 7.5 METs/h/semana Sem diferenças entre os grupos de CS e AF com IC;
Charles E Matthews, et al. (2012)	Estado Unidos (América do Norte)	n= 240,819; Homens e mulheres; Idade: Entre 50-71 anos.	AF, TT e TS foram mensurados através de um questionário com perguntas abertas (período de 24h em 12 meses, quanto tempo utilizou nas atividades);	Mortalidade por DC.	4684 mortes por DC. Grupo de AFMV: < 1 h/sem/ 1-3; 4-7 e > 7 ; Grupo de TATV: < 1 ; 1-2; 3-4; 5-6; 7+ Maior quantidade de tempo total assistindo TV foi associado com mortalidade cardiovascular, tanto em níveis baixos, quanto altos de AFMV.

Deborah Rohm Young, et al. (2014)	Estados Unidos (América do Norte)	n= 82 695 homens; ≥45 anos.	AF e CS foram mensurados através de autorrelato; AF expressa em frequência nos últimos 3 meses e reportada em METs relacionados com AFMV. CS: reportado em tempo utilizado com leitura, TATV, computador, etc. Os dados foram reportados em horas.	IC (≥1 hospitalização ou ≥ diagnósticos ambulatoriais)	3473 pessoas com IA; Categorias de AF e CS foram divididas em tercís, classificadas como: baixo, médio e alto; Homens na categoria de baixa atividade física e alto tempo de CS tiveram 2,2 o risco de IC em comparação com homens na categoria de alta AF e baixo tempo de CS.
Andrea K. Chomistek, et al. (2013)	Estados Unidos (América do Norte) Women's Health Initiative Observational Study	n = 71,018 mulheres; 50-79 anos de idades;	AF e CS foram mensurados através de autorrelato; AF: Questionário com perguntas abertas, depois, expresso em METs; CS: pergunta aberta sobre tempo utilizado em CS.	Incidências de DC (infarto do miocárdio; AVC e DAC)	2411 DAC e 2050 AVC e 4235 Risco de DC foi maior em mulheres com < 1,8 MET/h/sem e > 10h/dia TS (razão de risco de 1,63), quando comparado ao grupo mais ativo (>20 MET/h/sem) e com menor TS (<5h) – grupo referência. O grupo mais ativo e com mais horas de CS apresentou uma razão de riscos de 1,05; o grupo menos ativo e menos CS, apresentou uma razão de riscos de 1,39.

Qiong Liu, et al. (2020)	China (Ásia)	n= 93,110 participantes (39,4% mulheres;) 52.8 ± 12.3 anos;	O tempo utilizado em AF e CS foram avaliados através de questionário, e depois os dados foram reportados em METs.	Incidência de DC (DAC ou AVC)	3799 eventos; Quando os grupos foram classificados por CS e AFMV, os participantes que relataram 10 h/d de CS e < 150 min/semana de AFMV tiveram o maior risco de DCV com uma razão de riscos (IC 95%) de 1,98 (1,76–2,23), em comparação com aqueles que relataram menos CS e AFMV de 150 min/sem. No entanto, a interação entre tempo sedentário e AFMV não foi significativa. Nas análises de subgrupos, as associações entre as categorias de CS e incidência de DCV foram consistentes em vários subgrupos. No entanto, a associação foi mais forte nas mulheres do que nos homens.
-----------------------------	-----------------	---	---	-------------------------------------	--

Emmanuel Stamatakis, et al. (2019)	Austrália (Oceania)	n= 149,077 mulheres; <60 anos;	O tempo utilizado em AF e CS foram avaliados através de questionário, e depois os dados foram reportados em METs. AF: Através do questionário Internacional de Atividade Física (os autores reportaram AFMV, AFV e caminhada); CS: Pergunta aberta sobre tempo utilizado, em 24h, para atividade do tipo leitura, assistir TV, etc.	Mortalidade por DC.	1644 mortes por DC; Os participantes foram classificados de acordo com o a AFMV por semana: 1-149 min/sem); 150-299 min/sem; 300-419 min/sem e ≥ 420 min/sem e inativos. Para CS: <4, 4 a <6, 6 - 8h, e >8 h/dia. Houve uma associação linear positiva apenas dentro dos grupos de insuficientemente inativos (1-149 min/sem) e inativos, com as quatro categorias de CS, ou seja, ser fisicamente inativo + 8h/sem de CS, gera uma razão de riscos de, aproximadamente, 1,90, quando comparado com o grupo ativo fisicamente (>420 min/sem) e menos CS (<4h/dia). Essa associação linear positiva não foi observada nos grupos de (1) 420 min/sem; (2) 300-419 min/sem; e (3) 150-299 min/sem em relação às categorias de CS.
------------------------------------	---------------------	--------------------------------	--	---------------------	---

Christina Bjørk Petersen, et al. (2014)	Dinamarca (Europa)	n= 71,363 homens e mulheres; com idade entre 18-99 anos;	AF e CS foram descritos através de um questionário. Para AF, os autores coletaram dados do nível de AF do último ano e classificaram em AF leve, moderada, vigorosa e inativo (nesse caso, ver TV, ler, etc.); CS foi avaliado tempo utilizado (em horas) nos últimos 7 dias (tempo sentado durante trabalho ou leitura);	Incidência de IM e DAC.	358 eventos de IM; e 1,446 DAC; Na análise conjunta, os autores combinaram AFL, AFMV e AFV em um grupo e inativo em outro grupo. Depois, uniram com o tempo em CS (0<6; 6<10 e +10h/dia); Houve uma associação entre AF e CS, onde o grupo com maior CS (+10h/dia) e fisicamente inativo, apresentaram mais eventos (IM e DAC), quando comparado com o grupo com menor CS (<6h/dia) e fisicamente inativo.
---	--------------------	--	---	-------------------------	--

Abreviaturas: AF: atividade física; AFL: atividade física leve; AFVM: atividade física moderada vigorosa; AFV: atividade física vigorosa; AVC: acidente vascular cerebral; CS: comportamento sedentário; DC: doença cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; EC: evento cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio;

SEÇÃO II. ALTERAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA

Como de praxe, essa seção trata-se de modificações dos artigos, onde mostrarei, de fato, o que foi alterado em cada artigo, considerando os três solicitados pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia.

Artigo original 1. O artigo original 1 teve, por objetivo, avaliar os seguintes pontos:

- I** – Revisar a literatura sobre associação conjunta de atividade física e comportamento sedentário com desfechos cardiovasculares, identificando lacunas e análise crítica sobre os resultados;
- II** – Avaliar como os estudos definem “associações conjuntas” de atividade e comportamento sedentário;
- III** – Avaliar quais instrumentos são utilizados para medir atividade física e comportamento sedentário;
- IV** – Identificar pontos de corte utilizados para atividade física e comportamento sedentário medidos de forma conjunta e/ou isolada;
- V** – Reportar vantagens e desvantagens de avaliar atividade física e comportamento sedentário de forma conjunta com diferentes abordagens;

Primeiramente, mudamos o título de “*Joint associations of physical activity and sedentary time with major adverse cardiovascular events: a comprehensive methodological approach*” para “*Independent, Stratified, and Joint Associations of Sedentary Time and Physical Activity With Cardiovascular Disease: A Systematic Review*”. Esse artigo conseguiu cumprir todos os objetivos propostos anteriormente. No entanto, após um aprofundamento na literatura durante um certo período, decidimos acrescentar, no mesmo artigo, uma revisão sobre as associações independentes e estratificadas de atividade física, comportamento sedentário e eventos cardiovasculares maiores. Por isso, como demonstrado, o título também mudou para fazer jus aos objetivos propostos.

Artigo original 2. O artigo original 2 teve, por objetivo, investigar os seguintes pontos:

- VI** – Avaliar em adultos pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, mensuradas por acelerometria aos 30 anos com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos;
- VII** - Avaliar em adultos pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, mensuradas por autorrelato 18, 22 e 30 anos com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos;

Mudamos o título do artigo 2 intitulado de “*Joint associations of accelerometer-measured and self-reported physical activity and sedentary time with cardiovascular risk factors in adults: Findings from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study*” para “*Associations of sedentary time and physical activity with cardiovascular risk factors: independent, stratified, and joint analyses in the Pelotas (Brazil) 1982 Birth Cohort*”. Assim como o artigo de revisão, com o aprofundamento da literatura científica, nós decidimos acrescentar as associações independentes e estratificadas, ao invés de somente avaliar as associações conjuntas, como proposto inicialmente.

Anteriormente, além da pressão arterial sistólica e medidas de composição corporal, íamos avaliar velocidade de onda de pulsa, colesterol (total, LDL e HDL), triglicerídeos e glicose, no entanto, como não foi possível, ficamos apenas com medidas da pressão arterial, composição corporal e um escore cardiometabólico contínuo.

Outra mudança foi em relação ao segundo objetivo do estudo, que seria avaliar em adultos pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 as associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, mensuradas por autorrelato 18, 22 e 30 anos com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos; nesse caso, só conseguimos avaliar a exposição aos 30 anos com fatores de risco cardiovasculares aos 40 anos.

Artigo original 3. O artigo original 3 teve, por objetivo, analisar os seguintes pontos:

VIII – Descrever as distribuições das associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, via acelerometria e autorrelato, aos 30 e 40 anos de idade, em adultos pertencentes à coorte de nascimento de Pelotas de 1982 em diferentes níveis sociodemográficos e biológicos;

IX - Avaliar as mudanças na distribuição das associações conjuntas de atividade física e comportamento sedentário, via acelerometria e autorrelato, dos 30 para os 40 anos, em adultos pertencentes à coorte de nascimento de Pelotas de 1982;

Diferentes dos outros artigos, esse mudou completamente o objetivo. Em uma determinada conversa com a professora Renata Bielemann (Departamento de Nutrição – UFPel), bem como meus orientadores (Inácio e Eduardo) decidimos usar os dados da coorte de idosos “COMO VAI?” para investigar as associações independentes, estratificadas e conjuntas de comportamento sedentário, atividade física e eventos cardiovasculares maiores em idosos residentes na cidade de Pelotas/RS. Nesse caso, a ideia era seguir uma ordem lógica de artigos,

investigando primeiro os fatores de risco cardiovasculares, e depois partindo para um desfecho mais duro, que no caso foram os eventos cardiovasculares maiores. Então, para nós, a tese realmente seguiu uma ordem lógica. Portanto, o título do artigo mudou de “*Physical activity and sedentary behavior profile measured by accelerometer-measured and self-reported between age 30 and 40: analysis from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study*” para “Independent, stratified, and joint associations of sedentary time and physical activity with major adverse cardiovascular events in older adults: Findings from a population-based cohort (“COMO VAI?” Study)”. Dessa forma, nada do que foi planejado no projeto, como terceiro artigo da tese, foi cumprido originalmente, dado que mudamos os planos no decorrer do doutoramento.



Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação Em Epidemiologia

COORTE DE NASCIMENTO DE 1982 DE PELOTAS-RS:
ACOMPANHAMENTO DOS 40 ANOS

Relatório da acelerometria

Charles Phillipe de Lucena Alves
Doutorando

Pelotas,
Setembro de 2023

1. Acelerometria

A utilização de acelerômetros, dispositivos que capturam aceleração proveniente dos movimentos corporais, foram utilizados durante o acompanhamento dos 40 anos dos adultos nascidos em 1982 para mensuração objetiva da prática de atividade física, comportamento sedentário e sono. A logística da Acelerometria inclui todos os processos de coleta, desde a preparação e colocação do acelerômetro, até a retirada do dispositivo, exportação de dados e análise dos dados obtidos.

2. Equipe

O projeto da coorte de 1982 tem como coordenadores o Prof. Bernardo Lessa Horta, Prof. Fernando Hartwig e a Prof^a. Janaina Motta, vinculados ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (Departamento de Medicina Social) da Universidade Federal de Pelotas. A coordenação geral de campo foi do Prof. Bernardo Lessa Horta.

A acelerometria em específico foi coordenada pelo Prof. Inácio Crochemore-Silva, e as coletas do campo da Coorte 1982 foram conduzidas pelo auxiliar de pesquisa Calebe Dias Borges. A retirada dos acelerômetros, no trabalho ou residência dos participantes, foi realizada pelo motoboy João Paulo Oliveira dos Santos. Todas as funções foram desempenhadas sob supervisão do doutorando Charles Lucena, em conjunto com o professor Inácio Crochemore. O auxiliar de pesquisa da acelerometria Calebe Dias Borges era responsável pelas seguintes funções: (1) entrega diária da lista de busca de acelerômetros para o motoboy responsável; (2) recebimento dos acelerômetros retornados; (3) higienização dos acelerômetros; (4) download e conferência inicial dos dados. Além disso, era responsável pela programação dos acelerômetros e atualização da planilha de controle da acelerometria (em formato Excel) e do status do dado no RedCap. Também coordenava o agendamento de colocações pendentes.

A equipe de bolsistas da acelerometria que atuou no acompanhamento dos 40 anos foi composta pelos bolsistas Guilherme Guadagnin Granada e Thales Gabriel Torres de Souza. Os bolsistas auxiliavam nas atividades de programação dos acelerômetros e higienização dos dispositivos.

Como citado brevemente, João, o motoboy, era responsável pela coleta dos acelerômetros nas residências dos participantes e retornos destes ao Centro de Pesquisa. Além disso, realizava as colocações pendentes e recolocações agendadas para serem realizadas no domicílio. João Paulo trabalhou na acelerometria durante todo o período de acompanhamento, de 01 de agosto de 2022 até o dia 30 de junho de 2023, correspondendo ao primeiro dia de trabalho de campo e último dia de coleta de acelerômetro. Ele recebeu um R\$ 12,00 (doze reais) por acelerômetro resgatado ou colocação de acelerômetro realizada.

O doutorando Charles Lucena, como citado, era responsável pela verificação dos dados de download, da planilha de controle e das informações do bloco da acelerometria no RedCap. Também era responsável pela extração dos dados para o formato ‘.cvs’ e análise no R. Além disso, realizava quinzenalmente a atualização dos números de monitoramento do andamento da acelerometria dentro do trabalho de campo.

3. Acelerômetro

Os acelerômetros utilizados no trabalho de campo foram da marca *ActiGraph*, modelo *wGT3X-BT* (figura 1). Ao início do acompanhamento estavam disponíveis 283 dispositivos. A preparação dos acelerômetros foi realizada através do *software Actilife* versão 6.13.4, assim como a conferência inicial dos dados (descrito no item 5).



Figura 1- Acelerômetro *ActiGraph* – modelo *wGT3X-BT*.

3.1 Programação dos acelerômetros

Os aparelhos eram programados para captar dados a partir da meia noite (00h00) do dia seguinte da colocação. Os acelerômetros colocados na segunda-feira eram retirados na quinta-feira da mesma semana. Dessa forma, a captação dos dados totalizava quatro dias de uso para, ao final, contabilizarmos três dias de dados completos. Devido ao número total de acelerômetros e sobreposição do trabalho de campo com a Coorte de 2015 e 2004, não foi possível a utilização dos equipamentos por oito dias, fato que resultaria em sete dias completo de dados. Essa característica é distinta do acompanhamento prévio da Coorte de 1982 e análises específicas sobre a representatividade dos dados ainda serão necessárias.

Os acelerômetros eram preparados para captar os dados com uma frequência de detalhamento das informações de 60Hz. Para identificação dos dados e registro dos usuários, eram usadas na preparação do acelerômetro as seguintes informações: (a) número identificador (ID); (b) primeiro nome e as iniciais do sobrenome; e (c) data de nascimento. Além destas práticas, para a preparação dos acelerômetros, a bateria dos mesmos era carregada até 100% de sua capacidade antes de serem acionados. Todas as etapas de programação estão descritas detalhadamente no manual de orientações (Anexo A).

3.2 *Download* e armazenamento dos dados

Ao fazer *download* dos dados, cada dado era armazenado em dois formatos distintos, *AGD* e *GT3X*. Os arquivos em formato *AGD* eram gerados com uma *epoch* de cinco segundos.

Havia um computador específico para efetuar o *download* dos dados, sendo os arquivos gerados e armazenados primeiramente nesta máquina. Os *downloads* eram realizados diariamente, assim que os acelerômetros retornavam à clínica entregue pelo motoboy. Após a conferência dos dados, os dados eram transferidos para um programa de compartilhamento de arquivos entre computadores (*Dropbox*), através do qual eram compartilhados com outro computador da acelerometria (computador exclusivo para armazenamento e análises). Todas as etapas de download e armazenamento estão descritas detalhadamente no manual de orientações (Anexo A).

4. Logística da coleta de dados

4.1 Rotina de colocação e retirada dos acelerômetros

A colocação do acelerômetro nos participantes era realizada na clínica ao final de todos os outros exames (pressão arterial, avaliação da composição corporal, coleta de sangue etc.). A quantidade de participantes que estavam agendados para a clínica era verificada ao início de cada dia do trabalho de campo, através do calendário do *RedCap*, pelo funcionário da acelerometria (Calebe), responsável pela preparação dos aparelhos. Os acelerômetros eram programados para todas as entrevistas do dia, seguindo o protocolo descrito no item 3.1.

Depois de finalizada a programação, cada aparelho era colocado em uma embalagem plástica individualizada, acompanhadas por uma etiqueta de identificação contendo o número de identificação do participante (ID), o nome do participante e o número do acelerômetro. Na sequência, os acelerômetros eram organizados em caixas, sendo cada caixa destinada para um dos horários de agendamento das entrevistas (manhã ou tarde, por exemplo) (figura 2).



Figura 2 – Caixas contendo os acelerômetros programados para cada horário de entrevista.

A caixa de cada horário era entregue ao início do turno (manhã ou tarde) para o funcionário responsável da recepção, junto a uma lista contendo as informações sobre os aparelhos disponíveis na caixa: número de identificação do participante (ID), nome completo, número do acelerômetro e um espaço para preenchimento da recepção (figura 3). Os dados informados nas etiquetas e na lista para a recepção também eram adicionados a uma planilha de controle da acelerometria (arquivo em *Excel*), através da qual era realizado o controle da situação de entrada e saída dos acelerômetros, bem como o controle dos dados após o retorno dos acelerômetros.



Figura 3 – Caixas e lista entregues na recepção a cada horário, contendo os acelerômetros programados.

O espaço destinado à recepção na lista era preenchido pelas recepcionistas, com um *status* descrevendo o que aconteceu com o acelerômetro destinado para cada ID, conforme as seguintes legendas: *Colocado* - quando o aparelho era colocado no participante; *Recusa* - quando a colocação foi recusado pelo participante; *Perda/critério de exclusão* - quando o participante não se enquadrava em alguma das situações descritas a seguir no item 7; *Não Realizado/Ausente* - quando a visita a clínica deixava de ser realizada por algum motivo, como ausência ou reagendamento.

Essa lista era utilizada para facilitar o controle do setor da acelerometria e pelos(as) recepcionistas da clínica, para preencher o bloco da acelerometria no *RedCap*. Desta forma, ao final de cada horário de entrevista (normalmente ao final de cada turno), a lista preenchida pela recepção, junto à caixa dos acelerômetros, retornava para a acelerometria, onde era realizada a atualização da planilha de controle da acelerometria (arquivo em *Excel*), repassando as informações contidas na lista da recepção.

O preenchimento do bloco da acelerometria no *RedCap* era de responsabilidade dos recepcionistas da clínica, onde eram inseridas as seguintes informações: (a) foi colocado o acelerômetro (não/ sim/ recusa/ perda); (b) data de colocação do acelerômetro; (c) número do

acelerômetro; (d) bairro da retirada; (e) endereço da retirada; (f) data da retirada; (g) turno da retirada (manhã/ tarde); (h) observações.

A colocação dos acelerômetros era realizada ao final dos procedimentos da clínica, quando a responsável pelo fluxo da clínica encaminhava o participante para realizar a finalização do acompanhamento junto à recepção. Neste momento, os recepcionistas eram responsáveis por retirar o aparelho na recepção e colocar o acelerômetro no punho do participante, conforme protocolo descrito no item 4.1.1. Era de responsabilidade dos recepcionistas informar e esclarecer ao participante sobre o protocolo de utilização do acelerômetro, bem como combinar com ele a retirada no domicílio, confirmando as informações de endereço, data e turno da retirada.

A logística acima descrita era o protocolo padrão na rotina das colocações dos acelerômetros. Entretanto, algumas especificidades também necessitam ser abordadas. Existiram algumas situações em que a colocação imediata não foi possível de ser realizada, geralmente porque o participante ia viajar, ter algum evento ou, simplesmente, porque o trabalho não permitia usar adornos. Nesses casos, a equipe avisa aos participantes que em breve seria realizado um novo contato para tentativa colocação do acelerômetro. Posteriormente a equipe da acelerometria ficava ciente da pendência de colocação dos acelerômetros, através da lista da recepção, sendo estas colocações agendadas posteriormente. Nestes casos, agendava-se a colocação através de ligação telefônica e o motoboy ia até o domicílio e efetuava a colocação do aparelho.

Oportunamente, tratando-se de pendências de colocação, é importante ressaltar que durante um período de sobreposição de 3 coortes (1982, 2004 e 2015), poucos dispositivos estavam disponíveis para colocação. O professor Inácio orientou que as prioridades eram as coortes de 2004 e 2015, pois elas já estavam em período de encerramento, enquanto a coorte de 1982 estava no início. Dessa forma, em muitos dias, alguns participantes saíram da clínica sem o acelerômetro, entrando na lista de “pendências de colocações”.

Posteriormente, quando os acelerômetros disponíveis para o uso, o supervisor da acelerometria (Charles Lucena) entrou em contato com os participantes para tentar viabilizar a colocação, tentando organizar o melhor dia e horário para o participante. Infelizmente, como o contato foi feito depois de um certo tempo (em função da disponibilidade de acelerômetros, alguns participantes desistiram ou simplesmente não retornaram o contato. Portanto, eles estão listados como “perdas” em nossa lista.

4.1.1 Colocação dos acelerômetros

As instruções de uso do acelerômetro e o dia marcado para coleta do aparelho foi resumido em uma folha que era repassada a todos os participantes e responsáveis no momento de colocação (Anexo B). Os recepcionistas da clínica foram instruídos a explicar objetivamente o que era, para que servia, como deveria ser utilizado e por quanto tempo deveria ser usado o acelerômetro.

Ao explicar sobre sua utilização era repassado principalmente que o aparelho deveria ser utilizado as 24 horas do dia durante o número de dias pré-estabelecido, sendo posicionado no centro da parte posterior do pulso, com o “botão” preto que protegia a entrada *USB* do aparelho voltado para mão, no braço esquerdo (Figura 4). A necessidade de que o monitor de atividade física fosse utilizado o máximo de tempo possível dentro do período era sempre ressaltada pelos funcionários. Ressaltava-se, também, a importância de não retirar o acelerômetro (nem para tomar banho, nem para dormir etc.) e, caso o participante precisasse retirar o acelerômetro por algum motivo, era solicitado que ela o deixasse em um local seguro, livre do risco de dano ao aparelho, e que entrasse imediatamente em contato com a coorte, no setor da acelerometria, informando a retirada.

Depois de efetuada a colocação do aparelho, como mencionado previamente, os recepcionistas preenchiam o bloco da acelerometria no *RedCap*, marcando “sim” como resposta da pergunta “foi colocado o acelerômetro?” e agendavam com o participante a data e turno mais oportuno para coleta do equipamento no domicílio ou em seu local de trabalho – a depender do participante. Juntamente, o(a) recepcionista do horário folha de instruções, com a data de coleta e telefone de contato da acelerometria.



Figura 4 - Posição correta do acelerômetro para fixação ao pulso.

4.1.2 Coleta dos acelerômetros

Diariamente, no início da manhã, o funcionário responsável pelas buscas dos acelerômetros passava na sala da acelerometria e recebia uma lista, gerada automaticamente pelo *RedCap*, com o número de identificação do participante, nome completo, a data e turno agendados e o endereço de retirada. Neste momento, este funcionário também deixava os acelerômetros coletados no dia anterior para manejo dos dados. Estes acelerômetros coletados eram conectados no computador, sendo realizado o *download* dos dados, como mencionado no item 3.2 (Figura 5).



Figura 5 - Acelerômetros conectados no computador destinado ao download dos dados.

Após *download* dos dados, era realizado o registrado na planilha de controle da acelerometria (em formato *Excel*), permitindo identificar quais participantes tinham os dados validados. Neste momento, também era realizada uma atualização da situação do acelerômetro no bloco da acelerometria no *RedCap*, sendo preenchido “sim” na pergunta “acelerômetro retornou?” e “sim” para a pergunta “acelerômetro retornou com dados válidos?”, depois de verificada a situação do dado obtido. Após o preenchimento destas perguntas, o bloco da acelerometria era marcado como “completo” no *RedCap*, indicando não haver mais nenhuma pendência naquele ID.

Nos casos em que o acelerômetro apresentou algum problema, impossibilitando a coleta dos dados ou nos casos em que o participante utilizou o acelerômetro por menos tempo que o

recomendado previamente, o dado era classificado como incompleto. Os arquivos *AGD* e *GT3X* deste ID eram transferidos para a pasta de “Dados Incompletos”. O bloco da acelerometria no *RedCap*, era atualizado preenchendo “sim” na pergunta “acelerômetro retornou?” e “não” para a pergunta “acelerômetro retornou com dados válidos?”.

5. Dados válidos

Ao fazer o *download* do dado, o *software Actilife* versão 6.13.4 permitia analisar visualmente quantos dias o participante utilizou o dispositivo. Para o dado ser considerado válido neste momento, era necessário ter o aparelho fixado no pulso por no mínimo um período equivalente a três dias completos. Também nesta conferência eram identificados e corrigidos possíveis problemas na programação dos acelerômetros, acelerômetros que apresentaram problemas de bateria ou estragaram durante o uso.

Durante o período do campo, o professor Inácio sugeriu, visando ampliar a amostra da acelerometria e garantir a qualidade dos dados, que todos os adultos com pelo menos um dia de dado completo fossem considerados como “válidos” para análise. Essa mudança se dá pelo total de uso desse acompanhamento, que difere de estudos anteriores.

6. Perdas e recusas

Eram consideradas como perda as seguintes situações:

- Participante cuja entrevista foi realizada por telefone, portanto sem a possibilidade de realizar a colocação;
- Participante em que o acelerômetro não foi colocado no momento da visita a clínica e após este momento não houve sucesso no contato com o participante para realizar a colocação;
- Participantes que colocaram o acelerômetro, mas que pela análise dos dados foi constatado que a utilização do acelerômetro pelo participante foi menos de um dia completo ou que ocorreu algum problema no acelerômetro no processo da coleta de dados;
- Participantes que colocaram o acelerômetro, mas que perderam o aparelho.

Nos casos em que os participantes se negavam a colocar o acelerômetro, os recepcionistas de plantão eram orientados a chamar o doutorando de plantão para conversar com o participante,

a fim de motivar a utilização e tentar reverter a recusa. Se mesmo após esta tentativa, o participante seguisse não aceitando a colocação do acelerômetro, ela passava a ser contabilizada como recusa para acelerometria.

6. Critérios de exclusão

Foram consideradas como critério de exclusão especificamente da acelerometria os participantes com alguma limitação motora que pudesse interferir nos dados coletados ou incapacitadas de deslocar-se caminhando de um lugar ao outro. Além disso, participantes que residissem fora da cidade de Pelotas, mas que vieram realizar o acompanhamento, não utilizaram o dispositivo.

7. Conferência e análise dos dados

Foram verificadas as pastas contendo os dados de *download*, a planilha de controle e as informações do bloco da acelerometria no *RedCap*. A partir dessa rotina eram identificados e corrigidos possíveis problemas na verificação dos dados (dados considerados completos, mas com coleta insuficiente ou o contrário) ou inconsistências entre o número identificador que estava registrado no dado da Acelerometria e o número identificador correto registrado no *RedCap*.

Além disso, quinzenalmente também era realizado uma atualização dos números de monitoramento do andamento da acelerometria dentro do trabalho de campo, em relação à quantidade de acelerômetros colocados, dados coletados, dados válidos, dados incompletos, pendências de colocação, perdas e recusas do acompanhamento.

8. Treinamento da equipe técnica e dos entrevistadores

O primeiro treinamento da acelerometria com a equipe da clínica foi conduzido pelo doutorando Charles Lucena, no qual foi realizada uma breve explicação sobre o aparelho e sobre a medida que o equipamento consegue captar; destacando os materiais necessários no momento de realizar a colocação do acelerômetro no participante, procedimentos, logística, protocolo de colocação, bem como todas os possíveis desafios que poderiam ser encontrados durante o campo.

Além dos protocolos da acelerometria, a equipe da clínica foi orientada especialmente sobre as pulseiras utilizadas para fixação do acelerômetro. As pulseiras utilizadas foram testadas dermatologicamente e deveriam ficar de uma maneira que não incomodasse no braço, passando no máximo um dedo de quem fosse realizar a colocação. Após, as candidatas foram divididas em duplas para realização das práticas de colocação do acelerômetro. Além do treinamento, periodicamente foram realizados reforços para incentivar o uso e importância do acelerômetro, bem como coletar informações/feedbacks sobre o uso do dispositivo. Cabe ressaltar que tudo isso foi realizado e monitorado pelo doutorando Charles.

O motoboy foi treinado para colocação e retirada e recebeu todas as instruções referentes ao uso dos acelerômetros pelo funcionário do laboratório de acelerometria.

9. Adaptações e problemas técnicos durante o acompanhamento

No final do ano de 2021, a equipe da acelerometria da Coorte 2015 estava notando um aumento no número de dispositivos estragados devido à umidade interna. Dessa forma, para contornar essa situação, a equipe começou a utilizar fita isolante para vedar o dispositivo a partir do dia sete de janeiro de 2022. O uso foi avaliado e considerado efetivo, sendo realizado também na Coorte 2004, e pela coorte de 1982 para evitar perdas de acelerômetros (Figura 6).

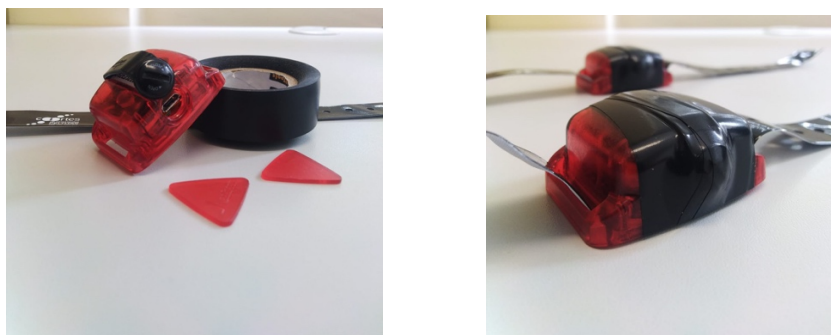


Figura 6 - Acelerômetros com fita isolante para evitar a umidade interna no dispositivo

10. Período de coleta e encerramento do trabalho de campo

O trabalho de campo do acompanhamento dos 40 anos teve início em 01 de agosto de 2022 e foi finalizado no dia 30 de junho de 2023. O quadro 1 mostra os números finais da acelerometria no acompanhamento de 40 anos do acompanhamento da Coorte 1982.

Quadro 1. Números finais da Acelerometria.

Acompanhamento 40 anos Coorte 1982		
	N	%
¹Participantes com questionários completos	2.281	45.4
¹Atendidos na Clínica	2.643	51.6 ¹
Acelerometria		
²Acelerômetros colocados	2.205	83.2
³Dados completos e válidos (com pelo menos 1 dia de uso)	2.119	96.1
⁴Dados incompletos (participante que não usou nem 1 dia)	86	3.9
Detalhamento status dados da Acelerometria		
⁵Critérios de exclusão	391	15.3
⁶Perdas de colocação	17	0.5
⁷Perdas de dados	4	0.06
⁸Perdas de dispositivos	15	0.2
Recusas	13	0.2

¹Contabilizou-se o N de óbitos (409) e como denominador o N original do acompanhamento perinatal (5.914).

²O percentual é referente ao total de participantes atendidos na clínica e aptos para colocar o acelerômetro

³O percentual referente ao total de acelerômetros colocados nos participantes;

⁴Percentual referente ao total de acelerômetros colocados, mas que não tiveram 1 dia de uso válido;

⁵O percentual é referente ao total de participantes atendidos na clínica;

⁶O percentual é referente ao total de participantes atendidos na clínica – referente à época de pendências de colocação. São participantes que não retornaram o nosso contato para colocação do dispositivo, mesmo após insistência;

⁷Percentual referente ao total de acelerômetros colocados – referente à dados que foram baixados indevidamente ou problemas técnicos na logística da acelerometria, resultando em eliminação dos dados do dispositivo;

⁸Percentual referente ao total de acelerômetros colocados – referente à dispositivos que, provavelmente, foram perdidos pelos participantes.

ANEXOS

ANEXO A – Manual de instruções da acelerometria

Programação dos acelerômetros

- Conectar USB.
- Clicar em “INITIALIZE”, depois em “REGULAR INITIALIZATION”.
- Selecionar as datas (start date e stop date) e os horários.
- Clicar em “Enter subject info”.
- Clicar em “Clear”, para limpar dados do ID anterior.
- Inserir ID e nome no campo “subject name”.
- Clicar em “Initialize 1 device”.

OBS.: Na Coorte 1982, as datas sempre serão: data inicial o dia que está sendo programado o AC e data final, 5 dias depois da data atual. Ex.: 28/07/2023 como data inicial e 02/08/2023 como data final. O horário de início da coleta será no dia posterior a colocação do AC, ou seja, a partir da meia noite (00h00). Ex.: os participantes que vierem e colocarem o AC, a programação começa a contar a partir das 00:00. O horário de fim da coleta será no mesmo dia da retirada do AC, ou seja, da data final. O horário final será sempre às 00:00. O coletador fará a retirada pela manhã ou tarde de acordo com o turno combinado no dia da colocação na clínica.

Download dos dados

Primeira etapa

- Abrir o ActiLife e clicar em DOWNLOAD.
- “Change Location:” selecionar a pasta destinada aos dados da pesquisa no Dropbox.
- Clicar em “subject name – start date”.
- Selecionar Epoch de 5 segundos.
- Clicar em “download all devices”.

Segunda etapa

- Abrir o arquivo AGD.
- Analisar o gráfico de dados. Se não houver dados ou se houver menos dados referentes a um período menor do que a metade do tempo de coleta (na Coorte 1982 seria 1 dia útil), é considerado dado incompleto. Se não for possível recolocar o AC em um segundo momento, temos uma perda.
- Remanejar os arquivos baixados (AGD e GT3X) e analisados para as pastas “DADOS COMPLETOS”, “DADOS INCOMPLETOS” ou “PERDAS”.

OBS.: Quando o acelerômetro retorna para o *download*, deverá ser, primeiramente, **higienizado**, depois anotar o ID, o nome do participante, o número do acelerômetro e o *status* do dado (de acordo com a análise dos gráficos). No status dos dados: “OK” para dados completos (tempo de uso igual ou superior à metade do tempo de coleta) e “P” para dados incompletos (tempo de uso menor do que a metade do tempo de coleta ou sem dados em caso de AC estragado).

ANEXO B – Instruções para uso do acelerômetro entregue aos participantes



Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Centro de Pesquisas Epidemiológicas
Coorte de Nascimentos de 1982



INSTRUÇÕES PARA USO DO MONITOR DE ATIVIDADE FÍSICA

Você está recebendo um monitor para utilizar no pulso por alguns dias. Esse aparelho irá medir **todos os movimentos corporais** realizados.

Por favor, não retire o aparelho em nenhum momento.

A pulseira utilizada para fixar o monitor é fabricada em vinyl, um tipo de material que não causa alergia, de acordo com consulta a dermatologistas.

Mas afinal, como funciona e para que serve o acelerômetro?

O acelerômetro é um sensor de movimento capaz de medir toda atividade física que você faz através da aceleração do seu corpo, ou seja, sempre que você se movimenta, o dispositivo capta e registra esses movimentos, para então ao final conseguirmos avaliar seu nível de atividade física.

Em resumo, esses equipamentos permitem avaliar a frequência, a duração e a intensidade dos seus movimentos corporais.

IMPORTANTE!!!

O monitor deve ser utilizado por __ dias durante 24 horas, até mesmo para dormir e durante o banho.

Após o banho ou contato com a água, aconselhamos secar a pele por baixo da pulseira.

Em caso de reações alérgicas ou qualquer outro problema relacionado ao uso do aparelho entrar em contato com o pesquisador responsável do estudo no horário **das 08h horas às 20 horas**.

A **retirada** do monitor acontece no turno da **manhã das 8 horas às 12 horas** e no turno da tarde **das 14 horas às 18 horas**. Não conseguimos agendar um horário específico.

Caso você tenha alguma dúvida quanto ao funcionamento do monitor ou queira mudar a **DATA** ou **TURNO** de busca do monitor entre em contato conosco!

Responsável: Calebe Borges Telefone: 32841300 Ramal: 394

DATA COMBINADA PARA BUSCAR O MONITOR:

Turno	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sab
Manhã						

Tarde						
-------	--	--	--	--	--	--

Data de coleta: ____/____/____.



Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação Em Epidemiologia

COORTE DE NASCIMENTO DE 1982 DE PELOTAS-RS:
ACOMPANHAMENTO DOS 40 ANOS

Relatório da Marcha estacionária

Charles Phillipe de Lucena Alves
Doutorando

Pelotas,
Setembro de 2023

1. Marcha estacionária

Teste da marcha estacionária dos 2 minutos, aplicado na coorte de nascimento de Pelotas (1982), no acompanhamento dos 40 anos, trata-se de um teste para avaliar a capacidade aeróbia do indivíduo. Por se tratar de um teste de baixo custo e de fácil execução, ele é bastante utilizado em ambientes clínicos e de pesquisa. Além disso, necessitamos apenas de pequeno espaço para realização do teste. Resumidamente, o teste de marcha estacionária mensura o número máximo de elevações do joelho que o indivíduo pode realizar em 2 minutos.

2. Equipe

O projeto da coorte de 1982 tem como coordenadores o Prof. Bernardo Lessa Horta, Prof. Fernando Hartwig e a Prof^a. Janaina Motta, vinculados ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (Departamento de Medicina Social) da Universidade Federal de Pelotas. A coordenação de campo está a cargo do Prof. Bernardo Lessa Horta.

O teste da marcha estacionária é coordenado pelo doutorando Charles Phillipe de Lucena Alves, e as coletas do campo da Coorte 1982 foram conduzidas pelo auxiliar de pesquisa Thuany (turno da manhã) e Adriana (turno da tarde).

O doutorando Charles Lucena, como citado, era responsável pelo monitoramento do andamento do teste da marcha estacionária durante o campo da coorte de 1982. Basicamente, as tarefas eram fornecer o treinamento para os auxiliares de pesquisa, além observar, periodicamente, a aplicação de cada teste, visando manter o padrão de qualidade.

3. Protocolo de aplicação do teste

Antes de iniciar o teste, o avaliador responsável explicará para o participante o objetivo do teste e como ele deve ser feito. Então, nesse momento, o próprio avaliador fará o teste como forma de demonstração, visando reduzir as chances de erro.

Basicamente, ao sinal indicativo, o participante iniciará a marcha estacionária (sem correr), completando tantas elevações do joelho quanto possível dentro de dois minutos. Adicionalmente, o avaliado era instruído a manter o mesmo ritmo do início até o final. A altura mínima do joelho, apropriada na passada para cada participante, será nivelada em um ponto médio entre a patela e a espinha ilíaca ântero-superior. Para isso, sugere-se que o avaliador realize a medida do ponto médio utilizando uma fita métrica e uma caneta para traçar o ponto. Depois, coloque uma fita isolante na parede, indicando exatamente qual a altura mínima que o avaliado precisa atingir para contar como uma elevação válida.

O avaliador contará o número de elevações do joelho direito, auxiliando em caso de perda de equilíbrio. Os avaliados eram informados quando passasse o 1º minuto e, depois, quando restarem 30 segundos. A figura 1 mostra basicamente como o teste é feito.



Figura 1. Teste de marcha estacionária de 2 minutos

4. Logística do teste

Após fazer a rotina de exames (composição corporal, pressão arterial, antropometria, coleta de sangue etc.), todos os participantes que atingiram os critérios de elegibilidade para a marcha estacionária, eram convidados a realizar o teste. Ao entrar na sala, o responsável técnico pelo teste explicava como ele funcionava, qual era a função, e fazia uma demonstração do teste para que o avaliado não ficasse com dúvidas. Depois disso, para garantir a máxima excelência do teste e para confirmar se o avaliado realmente havia entendido, o avaliador pedia para que o ele simulasse a marcha. Caso necessitasse de algum tipo de correção, o avaliador sempre explicava novamente visando garantir a qualidade.

Após esse procedimento inicial, o avaliador solicitava que o avaliado ficasse parado para que ele pudesse fazer as medidas cuidadosamente e, finalmente, dar início ao teste. Quando o teste começava, o avaliador olhava atentamente o avaliado e marcava todas as medidas válidas através de um contador manual (figura 2). Na existência de alguma intercorrência durante o teste (cansaço, fadiga, câibra etc.), ele era interrompido, e o avaliador responsável anotava quantas repetições o avaliado conseguiu executar, e o motivo do término antes do tempo original (2 minutos).



Figura 2. Contador manual

5. Perdas e recusas

Eram consideradas como perda as seguintes situações:

- Participante cuja entrevista foi realizada por telefone, portanto sem a possibilidade de realizar o teste;
- Participante que não conseguiu finalizar o teste por alguma intercorrência;
- Participante que, mesmo não atingindo os critérios de elegibilidade, quis fazer o teste (exemplo: o participante apresentava alguma dor no quadril ou joelho, era um pouco difícil fazer o teste, mesmo assim insistiu para executar).

6. Critérios de exclusão

Como trata-se de um teste físico, para esse acompanhamento nós consideremos os seguintes critérios de exclusão:

- ✓ Qualquer limitação física-motora ou mental que impossibilite a realização do teste;
- ✓ Gestantes;
- ✓ Participante com realização de qualquer cirurgia recente que impossibilitasse qualquer tipo

de esforço físico.

7. Treinamento da equipe técnica e dos entrevistadores

O primeiro treinamento da marcha estacionária com a equipe da clínica foi conduzido pelo doutorando Charles Lucena, antes do início do trabalho de campo, no qual foi realizada uma breve explicação sobre o teste e sobre a medida que ele consegue captar; destacando os materiais necessários no momento da realização do teste, procedimentos, logística, protocolo de medidas, bem como todas os possíveis desafios que poderiam ser encontrados durante o campo.

Após isso, os avaliadores responsáveis foram convidados para realização das práticas do teste, repetindo a mesma avaliação diversas vezes. O doutorando responsável ficou monitorando essa etapa, visando selecionar o avaliador que apresentava o melhor desempenho. Além do treinamento, periodicamente foram realizados reforços para incentivar o uso e importância de realizar o teste de marcha estacionária, bem como coletar informações/feedbacks dos participantes.

8. Adaptações e problemas técnicos durante o acompanhamento

Felizmente, não houve tantas incorrências durante o trabalho de campo. Um ponto importante para se destacar é que algumas pessoas quiseram realizar o teste de marcha estacionária, mesmo não atingindo os critérios de elegibilidade. Nesse caso, eram pessoas que, por exemplo, apresentavam algum tipo de dor que impossibilitava realizar o teste no seu esforço máximo durante os 2 minutos exigidos. Muitas vezes, os avaliados insistiam para realizar, principalmente para ver como iriam se sair. Dessa forma, a equipe sempre autorizava. O dado era considerado válido apenas se o participante conseguisse cumprir os 2 minutos no seu esforço máximo.

ANEXOS

Teste de marcha estacionária – Coorte de 1982

1. Informações gerais/definições

Teste da marcha estacionária dos 2 minutos (TME2') trata-se de um teste para avaliar a capacidade aeróbia. Por se tratar de um teste de baixo custo e de fácil execução, ele é bastante utilizado em ambientes clínicos e de pesquisa. Além disso, necessitamos apenas de pequeno espaço para realização do teste. Resumidamente, o TME2 mensura o número máximo de elevações do joelho que o indivíduo pode realizar em 2 minutos.

2. Protocolo do teste

Antes de iniciar o teste, o avaliador explicará para o participante o objetivo do teste e como ele deve ser feito. Então, nesse momento, o próprio avaliador fará o teste como forma de demonstração e para tentar reduzir as chances de erro.

Basicamente, ao sinal indicativo, o participante iniciará a marcha estacionária (sem correr), completando tantas elevações do joelho quanto possível dentro de dois minutos. A altura mínima do joelho, apropriada na passada para cada participante, será nivelada em um ponto médio entre a patela e a espinha ilíaca ântero-superior. Para isso, sugere-se que o avaliador realize a medida do ponto médio utilizando uma fita métrica e uma caneta para traçar o ponto. Depois, coloque uma fita isolante na parede, indicando exatamente qual a altura mínima que o avaliado precisa atingir para contar como uma elevação válida.

O avaliador contará o número de elevações do joelho direito, auxiliando em caso de perda de equilíbrio. Os avaliados serão informados quando passar o 1º minuto e, depois, quando restarem 30 segundos. A figura 1 mostra basicamente como o teste é feito.



Figura 1. Teste de marcha estacionária de 2 minutos

3. Critérios de exclusão

Serão considerados os seguintes critérios de exclusão para a marcha estacionária:

- ✓ Qualquer limitação física-motora ou mental que impossibilite a realização do teste;
- ✓ Gestantes;
- ✓ Participantes cuja entrevista será por telefone ou Skype, impossibilitando a realização do teste.

Independent, Stratified, and Joint Associations of Sedentary Time and Physical Activity With Cardiovascular Disease: A Systematic Review

Charles Phillipe de Lucena Alves,¹ Otávio Amaral de Andrade Leão,^{1,2} Felipe Mendes Delpino,³ Gregore Iven Mielke,⁴ Ulf Ekelund,^{5,6} Eduardo Caldas Costa,⁷ and Inácio Crochemore-Silva^{1,8}

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil; ²Department of Kinesiology and Community Health, College of Applied Health Sciences, University of Illinois Urbana-Champaign, Urbana-Champaign, IL, USA; ³Postgraduate Program in Nursing,

Federal University of Pelotas, Rio Grande do Sul, RS, Brazil; ⁴School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia;

⁵Department of Sport Medicine, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway; ⁶Department of Chronic Diseases and Ageing, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ⁷ExCE Research Group, Department of Physical Education, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil; ⁸Postgraduate Program in Physical Education, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

Background: Recent statistics highlight cardiovascular diseases (CVD) as a major global cause of death. This review examines the methodological approaches and the main results of independent, stratified, and joint association of sedentary time (ST) and physical activity (PA) on CVD outcomes. **Methods:** We searched PubMed, Embase, Web of Science, and Scopus for prospective cohorts that examined the independent, stratified, or joint associations of ST and PA with CVD outcomes. Independent associations were defined as analyses mutually adjusted for PA and ST. Stratified associations were considered when there was a reference group in each stratum of PA or ST, and joint associations were defined by a single reference group for all other combined categories of ST and PA levels. **Results:** Of 45 articles, 69% explored independent association of ST or PA on CVD outcomes, while 31% using a stratified/joint approach. Most studies used self-reports for ST and PA and focused on CVD mortality. Mutually adjusted analyses identified ST positively and PA inversely associated to CVD outcomes. Stratified studies showed higher ST's pronounced impact on CVD for lower PA levels. High PA mitigated but did not eliminate ST's negative impact. Joint analyses revealed highest CVD risk in those with both high ST and low PA, and elevated risk in various intermediate combinations. **Conclusions:** Employing independent, stratified, and joint association approaches can yield distinct and complementary public health messages aimed at promoting cardiovascular health. Recommendations should aim to not only to encourage boosting PA levels, but also, concurrently decrease ST. **Keywords:** sedentary behavior, cardiovascular mortality, exercise

Key Points

- Most studies found sedentary time was positively and physical activity was inversely associated with cardiovascular disease outcomes.

- To promote cardiovascular health, it is essential to both increase physical activity levels and reduce sedentary time. High physical activity levels alone cannot fully counteract the negative effects of prolonged sedentary time, so a balanced

approach is necessary.

The 2023 statistics from the American Heart Association and National Institutes of Health show that cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of global mortality, accounting for 32% of deaths worldwide.¹ CVD not only cause high healthcare expenses, but also reduces life expectancy,

Leão <https://orcid.org/0000-0002-5253-7665>

Delpino <https://orcid.org/0000-0002-3562-3246>

Mielke <https://orcid.org/0000-0002-3043-2715>

Ekelund <https://orcid.org/0000-0003-2115-9267>

Costa <https://orcid.org/0000-0003-2807-7109>

Crochemore-Silva <https://orcid.org/0000-0001-5390-8360> de Lucena Alves

(charleslucenaa@gmail.com) is corresponding author,  <https://orcid.org/0000-0001-7698-0621>

980

and quality of life.¹ It is well-documented that physical activity (PA) is a potent protective factor against CVD,² while sedentary time (ST) is a significant risk factor for CVD and all-cause mortality.³⁻⁶

High ST has been linked to an increased risk of CVD and all-cause mortality, statistically independent of PA level based on a mutually adjusted approach.^{3,7-12} Previous meta-analyses have reinforced these findings in pooled analysis.¹³⁻¹⁵ In addition, PA level has been inversely associated with risk of CVD.¹⁶

Complementary, using stratified and joint analyses, more recent meta-analyses with pooled individual-level data examining the continuum of ST and PA demonstrated that very high PA levels might attenuate or even eliminate the associations of high ST levels with all-cause mortality and only one with CVD mortality.¹⁷⁻²⁰ Therefore, the current evidence suggests that despite the mutually adjusted approach cannot be discarded, it is not fully explaining the health effects of ST and PA due the potential existence of effect modification.²¹ Considering that different approaches have been used to investigate the association of ST and PA levels on CVD outcomes, including independent, stratified, and joint analyses, this systematic review aimed to map out the following: (1)

the existing conceptual definitions of independent, stratified, and joint analyses of ST and PA levels in studies focusing on CVD outcomes; (2) the assessment methods employed to assess ST and PA levels; (3) the operational approaches used to define the comparison groups with different ST and PA levels; and (4) the analytical approaches employed to investigate the association of ST and PA levels with CVD outcomes. Last, this review aimed to summarize the main findings obtained from independent, stratified, and joint analyses of ST and PA levels, in relation to CVD outcomes, and to discuss their implications on public health messages.

Methods

The protocol of this systematic review and search strategy are available in the OSF (<https://osf.io/zpq25/>) and the PROSPERO database (registration number: CRD42021281493). This study was reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.²² The study was previously designed to investigate the joint associations of ST and PA levels with CVD outcomes based on a harmonized analysis (pooled analysis). However, considering mainly the methodological heterogeneity observed among the included studies, pooled analyses were no longer performed, and we conducted a systematic review with results syntheses to better understand the main findings in different analytical approaches used to investigate the relationship of ST and PA with CVD outcomes.

Eligibility Criteria

Inclusion criteria of studies were: (1) addressing adults aged 18+ years; (2) prospective cohort studies that assessed ST and PA levels by self-reported methods or accelerometry; (3) data on individual level exposure, CVD mortality, and nonfatal major adverse cardiovascular events; (4) reported effect estimates as hazard ratios, odds ratios, or relative risks

with 95% confidence intervals for CVD mortality and nonfatal CVD; and (5) language: English, Spanish, and Portuguese. Our exclusion criteria were: (1) no information on ST and PA levels with CVD outcomes and (2) brief communications, research letters, systematic reviews, narrative reviews, scoping reviews, randomized clinical trials, cross-sectional studies, case-control studies, or other different study designs. In the first-step screening (title and abstracts), articles with clear information about the independent, stratified, and/or joint associations of ST and PA levels with CVD outcomes were included. In the second-step screening (full-text analysis), it was considered the inclusion of the study that met all eligibility criteria. We also checked the reference list to find additional studies for this review.

Literature Search Strategy

A literature search was conducted in 4 databases: (1) PubMed, (2) Web of Science, (3) Embase, and (4) Scopus. Initially, all available records retrieved from the databases were uploaded in EndNote x9 to remove duplicates and to the Rayyan QCRI website for the screening process.²³ Two independent reviewers (de Lucena Alves and Delpino) performed the screening phase, selected potentially eligible articles, checked titles, abstracts, and full text. Discrepancies were reviewed until a consensus was reached.

Full-text screening followed eligibility criteria. Eligible and ineligible articles were listed with exclusion reasons (Supplementary table S1 [available online]). Missing or unclear data prompted 2 email requests to authors. The search strategy is available at OSF

(<https://osf.io/zpq25/>).

Three approaches on the association analyses of ST and PA with CVD outcomes were considered based on previous metaanalyses.¹¹ Independent association of ST and PA levels with CVD outcomes were considered if the studies adjusted their analysis for ST and PA.^{3,7-12} Stratified associations were examined when studies compared all categories of one behavior (eg, ST) across different levels of the other behavior (eg, PA). This approach entailed a reference group for each ST or PA stratum. A joint association was considered when there was only one reference

group for the combination of ST and PA categories¹⁷⁻²⁰ (Figure 1).

Outcomes

The primary outcome was defined as CVD mortality. The secondary outcome was nonfatal CVD, which specifically included hospitalization due to acute myocardial infarction, acute ischemic

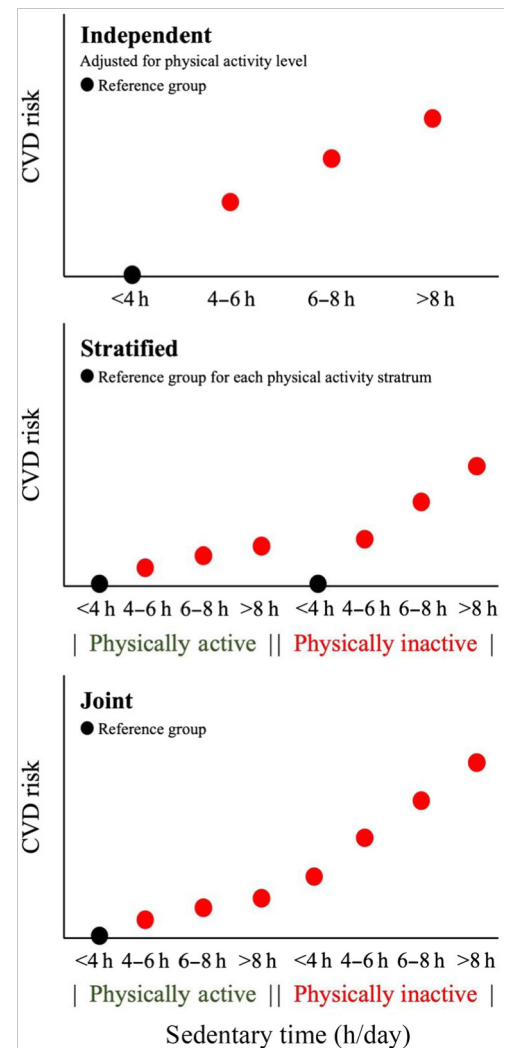


Figure 1 — Schematic representation illustrating the independent, stratified, and joint associations between sedentary time and physical activity levels with the risk of CVD. CVD indicates cardiovascular diseases. 982 de Lucena Alves et al

stroke, cardiovascular-related interventions (eg, percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft), heart failure, and peripheral artery disease.^{24,25} Acute myocardial infarction was

defined as an admission using International Classification of Diseases Tenth, Revision (ICD-10) diagnostic code of I21 or I22. Acute ischemic stroke was defined as an admission with an ICD-10 diagnostic code of I63. Coronary revascularization was defined by a cardiovascular revascularization procedure history identified in the claims database. In addition, a new diagnosis of heart failure (ICD-10-CM) and peripheral artery disease (ICD-9-CM) were considered. We considered any reported methods for the outcome (eg, self-reported methods, diagnosis by a physician or other healthcare).

Risk of Bias

The Risk of Bias In Non-Randomized Studies—of Exposure²⁶ scale was used to assess the methodological quality of nonrandomized clinical trials based on 7 domains: (1) confounders, (2) selection of participants into the study, (3) classification of interventions, (4) deviations from the intended intervention, (5) missing data, (6) measurement of outcomes, and (7) selection of the reported result. The evaluation was made by 2 reviewers (de Lucena Alves and Leão) and any discrepancies were reviewed until a consensus was reached.

Data Extraction

Data were extracted and coded in Excel (Microsoft Corp) by one author (de Lucena Alves). In case of doubt, a second author was consulted. The following variables were extracted: name of the first author; year of publication; country; number of participants; age of participants; sex; years of follow-up; CVD mortality and nonfatal major adverse cardiovascular events; health status; assessment methods of ST and PA levels (including different domains and type of information collected; eg, television viewing, leisure time, etc); and covariates included in the final adjusted model, the results of the main analyses performed, the conceptual definitions (eg, concept of joint analysis), operational (ie, how the groups of different ST and PA levels were created), and analytical (ie, statistical analyses employed) approaches used to investigate the independent, stratified, and/or joint associations of ST

and PA levels with CVD outcomes. All data are presented as tabular form.

Results

Literature Search and Screening Process

The final literature search was performed in April 2023. A total of 15 230 studies were retrieved. After removing 2871 duplicates, 12 359 of the 12 359 remaining studies were excluded at the title and abstract screening. The 124 remaining studies were screened at the full-text level, leading to the exclusion of an additional 79 (Supplementary table S1)[available online]]. Therefore, 45 studies were included in this systematic review.^{3,4,7–12,24,25,27–61} Figure 2 shows the flowchart that summarizes the literature search and screening process.

Characteristics of the Included Studies

Tables 1 and 2 describe the characteristics of the studies that investigated the independent, stratified, and/or joint associations of ST and PA levels with CVD outcomes. Overall, the included studies were published between 2009 and 2022

Independent Association of ST or PA With CVD Outcomes

Follow-up time varied between 2.7 and 33 years (mean). The median of sample size was 5.880 participants, ranging from 528 to 479.658. Most of the studies were conducted in the United States (n = 10) and Sweden (n = 6), followed by United Kingdom (n = 4), and France (n = 3). The age of the participants ranged from 38.6 (15.3) to 71.1 (7.2) years at baseline. A total of 27 studies included both sexes, 3 studies included only females, and 2 studies included only males. All studies (n = 32) included mixed samples of apparently healthy adults and with chronic diseases at baseline (eg, hypertension, obesity, type 2 diabetes). All studies presented sensitivity analysis excluding participants with chronic diseases at baseline or provided an adjustment for chronic disease at baseline, as well as deaths during the first and second year of follow-up.

Stratified and Joint Associations of ST and PA With CVD Outcomes

Follow-up time ranged from 5.4 to 21 years (mean). The median sample size was 92.234 participants, ranging from 7744 to 487.334. Most of the studies were conducted in the United States ($n = 7$), followed by Australia, Canada, China, Denmark, England, and Scotland ($n = 6$). The age of the participants ranged from 20.0 (1.3) to 63.8 (7.1) years at baseline. A total of 7 studies (61.5%) included females and males, 3 studies included only females (23%), and 2 studies (15.8%) included only males. Finally, all studies ($n = 13$) included mixed samples of apparently healthy adults and with chronic diseases at baseline. More details are reported in Table 2.

Analytical Approaches

Supplementary table S2 and S3 (available online) shows the conceptual definitions, analytical, operational approaches, as well as assessment methods and main results of the included studies that investigated the independent, stratified, and/or joint associations of ST and PA levels with CVD mortality and nonfatal CVD.

Independent Association of ST or PA With CVD Outcomes

All the studies ($n = 31$) used Cox proportional hazard models to estimate the hazard ratios and 95% confidence intervals for the independent association. Thirteen studies evaluated the mutually adjusted association of both ST and PA levels with CVD outcomes; 11 studies evaluated the association of PA with CVD outcomes, and 8 studies evaluated the association of ST with CVD outcomes. In total, 23 studies included statistical adjustments for ST or PA levels, while 9 studies did not include or report any statistical adjustment for ST or PA levels in the independent association analyses. Supplementary table S2 (available online) presents a summary of the findings from these studies.

Stratified and Joint Analyses of ST and PA With CVD Outcomes

All studies (n = 14) analyzed the stratified and/or joint associations using Cox regression analysis. Among these, 3 studies used both stratified and joint association approach, where they examined the associations between ST and CVD outcomes with one reference group within each PA stratum (stratified

Assessment Methods and Operational Approaches of ST and PA Levels

Independent Association of ST or PA With CVD Outcomes

Twenty studies (65.6%) and 11 studies (34.4%) that examined the independent associations between ST

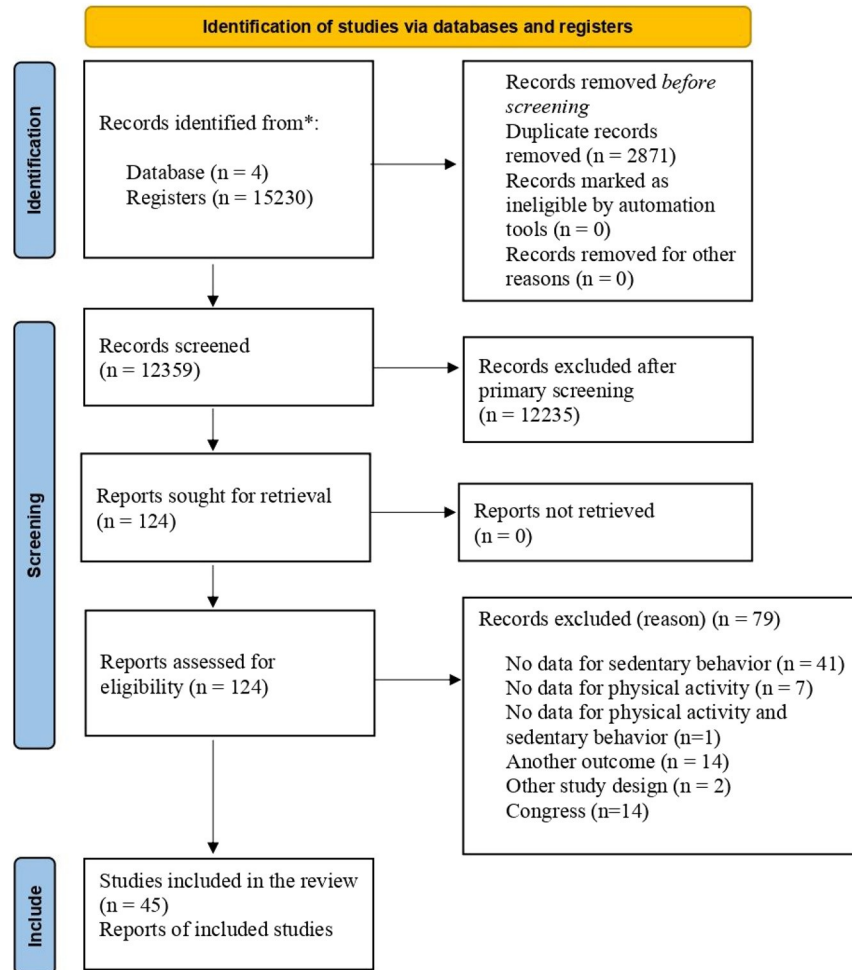


Figure 2 — Flowchart of the literature search process. *Data from MEDLINE (via PubMed), Web of Science, Embase, and Scopus.

analysis) and deriving a combined variable of ST and PA levels in several different groups, where the lowest ST and highest moderate-to-vigorous physical activity group served as the reference category (joint association). Three studies presented only stratified analysis, and 8 studies used only joint association. Supplementary table S3 (available online) presents a summary of the findings from these studies.

and PA with CVD assessed exposures by self-report and accelerometry, respectively. In the studies considering stratified and joint associations analyses, all used self-reported measures to assess ST and PA levels (n = 13). Eleven studies modeled ST as dichotomous variable; while 6 studies used ST as categorical variable (eg, low sedentary, highly sedentary, etc); 11 studies categorized participants into tertiles (6 studies) and quartile (5 studies), whereas 3 studies modeled ST as a continuous variable. One study provided no information on adjustment. Seven studies modeled PA as a

continuous variable, while another 11 studies categorized participants into various predefined groups (eg, inactive, moderately inactive, moderately active, and active). Others grouped participants into PA tertiles (6 studies), quartiles (4 studies) and dichotomous variable (eg, meeting the recommendations of PA; n = 4).

Stratified and Joint Analyses of ST and PA With CVD Outcomes

All studies (n = 14) have created groups combining ST and PA levels and evaluated associations among the groups with CVD outcomes. For instance, CVD outcomes among those with high ST and low PA levels were compared to other combinations such as low/moderate ST and high/moderate PA.

Nevertheless, as detailed in Supplementary table S2 and S3 (available online), there was a large heterogeneity on how each study categorized participants in these group.

CVD Outcomes

For the independent analyses, 14 studies (43.8%) investigated the associations between ST and/or PA with CVD mortality, while 18 (56.2%) evaluated incidence of both fatal and nonfatal CVD disease (eg, myocardial infarction, heart disease, stroke, and coronary heart diseases). For the stratified and joint approach, 8 studies included CVD mortality (61.5%), while 5 studies included the incidence of nonfatal coronary heart disease (38.5%).

Independent Associations Between ST or PA With CVD Outcomes

Supplementary table S2 (available online) summarizes the findings regarding the independent associations between ST or PA

Table 1 Characteristics of the Included Studies That Investigated the Independent Association of ST and PA With Cardiovascular Outcomes in Adults (n = 31)

Reference	Country	Sample size	Age	Sex	Follow-up
Katzmarzyk et al ¹²⁷	Canada	17,013	18–90 y	Females and males	12.9 y
Wijndaele et al ¹²⁸	United Kingdom	12,608	61.4 (9) y	Females and males	6.9 y (mean)
Herber-Gast et al ¹³⁰	Australia	6154	52.5 (1.5) y	Female	9.9 y (mean)
Ensrud et al ¹³⁵	United States	2918	Aged 71 y and older	Males	4.5 y (mean)
Matthews et al ¹³⁴	United States	63,308	40–79 y	Females and males	6.4 y (mean)
Chau et al ¹³⁷	Australia	50,817	≥20 y	Females and males	3.3 y (mean)
Holme and Anderssen ¹³⁶	Norway	14,846	52.5 (2.7) y	Males	12 y (mean)
Allesøe et al ¹³⁸	Denmark	12,096	45–64 y	Females	15 y (mean)
Evenson et al ¹⁴¹	United States	3809	≥40 y	Females and males	6.7 y (median)
Lee et al ¹³⁹	Korea	336,560	39.7 y (mean)	Females and males	6.1 y (median)
Johnsen et al ¹⁴⁰	Sweden	9961	42.7 y (mean)	Females and males	13.1 y (mean)
Doukky et al ¹⁴²	United States	902	65.1 (14) y	Females and males	3 y
Schnohr et al ¹⁴³	United States	12,314	20–98 y	Females and males	33 y
Cabanas-Sánchez et al ⁷	Spain	2657	≥60 y	Females and males	11.7 y (median)
Dohrn et al ¹⁴⁵	Sweden	851	66.7 (10) y	Females and males	14.2 y (mean)
Dohrn et al ¹⁴⁶	Sweden	851	66.7 (10) y	Females and males	14.2 y (mean)
Hupin et al ¹⁴⁷	France	1011	≥65 y	Females and males	15 y (mean)
Cuthbertson et al ¹⁴⁹	United States	13,534	54.0 (5.7) y	Females and males	27.2 y (median)
Bellettiere et al ¹⁵	United States	5638	79 (7) y	Females	4.9 y (mean)
Dohrn et al ¹⁴⁸	Sweden	1220	45.3 (14.5) y	Females and males	14.4 y (mean)
Hamer et al ¹⁵²	United Kingdom	479,658	56.5 (8.0) y	Females and males	10.4 y (mean)
Holtermann et al ¹²⁴	Denmark	104,046	56 (14) y	Females and males	10 y (median)

Gardner et al ⁵⁶	United States	528	69.0 (8.8) y	Females and males	9.9 y (median)
Ballin et al ⁴	Sweden	3343	70.5 (0.1) y	Females and males	2.7 y (mean)
Ekblom-Bak et al ⁵⁷	Sweden	3693	60 y old	Females and males	>20 y
Yerramalla et al ⁵³	France	3319	68.9 y (mean)	Females and males	6 y (mean)
Kim et al ⁵⁴	United States	5207	48.3 y (mean)	Females and males	10.6 y (mean)
Yerramalla et al ⁵⁸	France	3321	60–83 y	Females and males	6.2 y (mean)
Hooker et al ⁶⁰	United States	7607	63.4 (8.5) y	Females and males	7.4 y (mean)
Dempsey et al ⁶¹	United Kingdom	7671	70.2 (7.5) y	Females and males	6.4 y (mean)
Paudel et al ¹²	United Kingdom	328,228	55.9 (8.1) y	Females and males	12.1 y (mean)

Abbreviations: PA, physical activity; ST, sedentary time.

Table 2 Characteristics of the Included Studies That Investigated the Stratified and Joint Associations of ST and PA With Cardiovascular Outcomes in Adults (n = 14)

Reference	Country	Sample size	Age	Sex	Follow-up
Warren et al ²⁵	United States	7744	20–89 y	Males	21 y (mean)
Matthews et al ²⁹	United States	240,819	50–71 y	Females and males	8.5 (1.7) y
Chomistek et al ³¹	United States	71,018	50–79 y	Females	12.2 y (median)
Petersen et al ³³	Denmark	71,363	18–99 y	Females and males	5.4 y (mean)
Seguin et al ³	United States	92,234	50–79 y	Females	12 y (mean)
Young et al ³²	United States	82,695	≥45 y	Males	7.8 y (mean)
Bennett et al ⁴⁴	England	487,334	30–79 y	Females and males	7.5 y
Celis-Morales et al ⁸	Scotland	390,089	40–69 y	Females and males	5.0 y (median)
Stamatakis et al ²¹	Australia	149,077	≥45 y	Females and males	8.9 y (median)
Liu et al ⁵⁰	China	93,110	52.8 (12.3) y	Females and males	5.8 y (median)
LaMonte et al ⁵¹	United States	80,982	50–79 y	Females	9 y (mean)
Joundi et al ⁵⁵	Canada	143,180	>60 y	Females and males	9.4 y (median)
Jung et al ⁵⁹	United States	17,730	≥20 y	Females and males	7 y (mean)
Li et al ¹¹	China	105,677	50.4 (9.6) y	Females and males	11.1 y (median)

Abbreviations: PA, physical activity; ST, sedentary time.

levels and CVD outcomes. With the exception of 4 studies,^{12,30,37,61} all others^{7,9,27,28,36,37,41,42,46,48,52,58,60} studies reported a positive association between ST and adverse CVD outcomes (hazard ratio ranging from 1.01 to 1.62). Conversely, all^{4,24,34,35,38–40,43,47,49,54,56–58,60} except 3 studies^{12,36,40} studies reported a protective association between PA and CVD outcomes (hazard ratio ranging from 0.28 to 0.92). Importantly, these associations were mutually adjusted for ST and PA, and they were consistent regardless of the methods used to assess the movement behaviors (ie, accelerometry or self-reported measures).

Stratified and/or Joint Associations Between ST and PA With CVD Outcomes

Supplementary table S3 (available online) summarizes the findings related to the stratified and/or joint associations between ST and PA levels with CVD outcomes. In terms of stratified association analysis,^{3,10,11,25,55,62} studies have showed a more pronounced magnitude of association between ST and CVD outcomes within the lower strata of PA levels. In addition, even among participants who reported levels of PA that approximated or exceeded currently recommended PA levels (150 min/wk), the effect of higher ST was attenuated, but remained associated with an increased risk of CVD outcomes.^{25,55} There were no statistically significant interactions observed in most studies addressing both stratified^{3,10,11,62} and joint^{8,10,31,33,50} associations. Based on the joint association analysis,^{8,10,11,29,31–33,44,50,55,59} 5 studies^{11,29,32,55,59} found the highest risk for CVD outcomes when comparing participants with the highest ST and lowest PA levels (unhealthiest profile) with the healthiest profile, characterized by the lowest ST and highest PA levels. In the remaining 6 studies, the highest risk for CVD outcomes was identified in other intermediate combinations.^{8,10,31,33,44,50}

Risk of Bias

The risk of bias was evaluated using the Risk of Bias In NonRandomized Studies-of Exposure tool. The overall risk of bias showed that 29/45 articles presented some concerns; 12/45 presented low risk of bias and 4/45 as having high of risk bias. Details are reported in the Figure 3 and Supplementary Figure S1 (available online).

Discussion

This study aimed to systematically review the literature on the independent, stratified, and joint associations of ST and PA with CVD outcomes in adults. Our main findings were: (1) studies lacked clear conceptual definitions for independent, stratified, and joint associations between ST and PA levels; (2) the most common analytical approaches used were Cox regression for independent, stratified, and joint analyses; (3) common operational approaches included dichotomous variables, tertiles, or quartiles for ST and/or PA; (4) most studies used self-reported methods to assess ST and PA levels; (5) the primary focus of the investigation was CVD mortality; (6) in mutually adjusted analyses, studies have consistently reported a positive association between ST and CVD outcomes, as well as an inverse association between PA and CVD outcomes; (7) in stratified analyses, there was a higher magnitude of association between ST and CVD outcomes within the lower strata of PA levels. Moreover, the effect of ST for CVD

outcomes is attenuated but not eliminated in participants who reported levels of PA that approximated or exceeded currently recommended PA levels; and (8) in joint analysis, the highest risk for CVD outcomes was usually observed in adults with the unhealthiest profile, marked by highest ST and lowest PA levels, when compared to the healthiest profile, which featured lowest ST and highest PA levels. Also, the highest risk for CVD outcomes was found in various intermediate combinations.

A better understand of the relationship between ST, PA, and CVD outcomes require a better understanding of the 3 different approaches, their differences, and the complementary characteristics. Statistically independent effects of ST and PA on CVD outcomes, by mutually adjusted analyses, can basically estimate the association of one variable irrespective the levels of the other. However, this method falls short of capturing the true independence of the effects of both behaviors in real-world scenarios. Therefore, stratified and joint associations become crucial in enhancing the comprehension of the impact of both ST and PA on health outcomes.

Stratified analysis uses one reference group in each PA or ST stratum. This analysis is useful when researchers intend to understand whether the associations of ST and a given outcome vary by levels of PA, and vice versa. In this approach, we can investigate whether (or how much) PA can attenuate the harmful effect of ST on CVD outcomes, because we are assessing the effect of ST among different strata of PA level and observing if it happens and in which strata. In the study of Li et al,¹¹ for example, the deleterious effect of high ST was only observed in the group of participants accumulating lower than 600 METs × minute per week, meaning that the harmful effect of high ST was not observed among participants with higher levels of PA.

986 de Lucena Alves et al

Joint analyses are similar to the stratified approach, but it differs conceptually, being based on comparisons of a single reference group with all other combinations of time spent ST and PA. Here the research question being addressed is slightly different, providing more detail about the combined effect of both behaviors and its magnitude (potentially higher due to comparisons with the single healthier or unhealthier group of combination). Li et al,¹¹ using joint analyses, showed the highest hazard ratios for CVD outcomes when the combination of highest ST and lowest levels of PA was compared with the healthiest group (ie, lowest ST and highest levels of PA).

Considering the complementary perspective of independent, stratified, and joint approaches, if researchers are focused on comprehensively addressing associations of ST and/or PA levels with CVD outcomes the following steps might be recommended: (1) to perform statistical analysis to investigate the independent association of ST and/or PA with CVD outcomes, adding

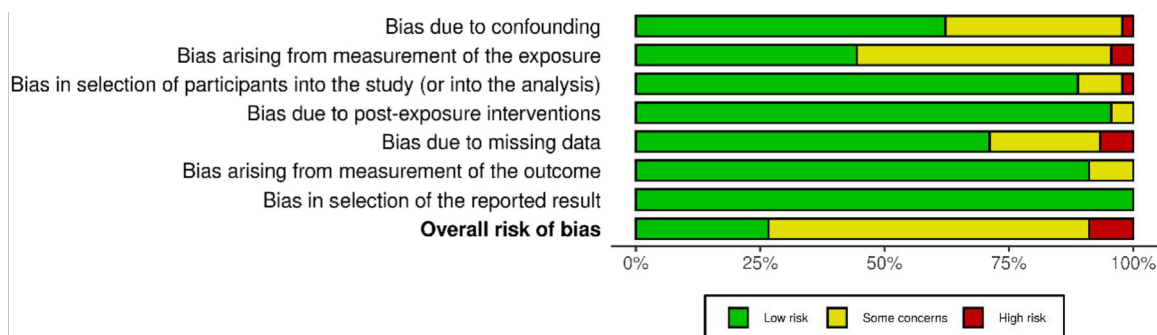


Figure 3 — Summary plot of the risk of bias (n = 45).

potential confounders previously defined by a direct acyclic graph or similar; (2) in addition to other confounders, mutually adjustment can be informative; (3) to perform stratified analyses (fitting an interaction term between ST and PA can be relevant; both additive and multiplicative scales are useful given that different approaches generate important changes in effect measure); and (4) to implement the joint association approach by creating different combinations of PA and ST and comparing them with only one reference group (unhealthiest or healthiest combination).

The other methodological characteristic relevant in this research topic is the ST and PA measurement. Most studies relied on self-reported methods. While we acknowledge that accelerometers can be costly and logistically challenging in large cohort studies, and present also limitations, self-reported variables are prone to important measurement errors. In terms of ST, for example, systematic reviews identified that it generally underestimating ST by approximately 2.5 hours, in addition to a fair to moderate agreement when compared with accelerometers.^{63,64} Moreover, most studies used television viewing as a proxy measure of ST, which may be also problematic because some sedentary activities (eg, work-related screen time, television viewing) may have different magnitudes of association of CVD outcomes compared with total ST.^{25,27–29} Considering that all studies included in our review using stratified and joint analyses were based on self-report methods, the impact of measurement method was not addressed. However, it is important to note that further than potential information bias, the different methods of measurement also can impact on the public health messages. Categories of analyses, as well as the total amount of PA that can eliminate or attenuate the deleterious risk of ST will be heavily influenced by what kind of methods are being applied.

In both independent and joint association analyses, findings suggest large heterogeneity in terms of categories of ST, where most studies used median (eg, <8 h/d for low ST and > 8 h/d for high ST), and others different an arbitrary defined cutoff, such as <1 hour per day, 2 to 3 hours per day, and >4 hours per day. Despite the cutoff points of ST are not clear, some classifications seem to be not reasonable and applied for real life (eg, <1 h/d), given that significant associations are found mainly in people with more than 8 hours per day of ST (eg, high ST associated with a high risk for CVD outcomes).¹⁵ In the operational approach for PA, time spent in moderate to vigorous PA was the information mostly used, being classified in tertiles or quartiles, while others reported PA as “low,” “medium,” “high,” “light,” “moderate,” or “vigorous” intensity. Although those approaches are highly prevalent in the literature, they can create difficulties for interpretation mainly due to the high heterogeneity. For instance, tertiles of PA in a prospective cohort of a low-middle-income country probably are different from a prospective cohort from a high-income country.

Establishing a standardized cutoff point for ST and PA offers potential advantages in individual studies, facilitating the comparisons of different studies, enabling to address public health recommendations, and providing decision makers with clearer messages. Sample size limitations and consistency with the research question must be also considered in the operational definitions. Furthermore, meta-analyses with pooled individuallevel information, which are an important method to deal with the heterogeneity of operational definitions of ST and PA, might prioritize the distribution-based categories (tertiles or quartiles) considering the heterogeneity of ST and PA measurement. In this sense, international research collaboration platforms of cohorts to explore the effects of PA on a wide range of health outcomes, such as the initiatives the Prospective Physical Activity, Sitting and Sleep consortium,⁶⁵ are highly relevant. Additionally, the adult accelerometer consortium is equally relevant.¹⁹

Based on independent associations, with the exception of 5 studies,^{11,29,32,55,59} all other studies have demonstrated a positive association between ST and CVD outcomes. This finding is in accordance with previous studies that demonstrated a positive association in a dose–response manner of ST and adverse health-related outcomes.^{15,66,67} On the other hand, most of included studies have showed an inverse association between PA and CVD outcomes. This finding is in accordance with previous metaanalyses that showed an inverse nonlinear dose–response association between PA and CVD outcomes, suggesting a substantial protective role of PA against this adverse health-related outcomes.^{16,19,68} It is important to highlight that the abovementioned associations were independent of the methods used to assess the movement behaviors (ie, accelerometry or self-reported measures). Of note, both associations were mutually adjusted.

In terms of stratified association analysis,^{3,10,11,25,55,62} most of the studies showed a more pronounced magnitude of association between ST and CVD outcomes within the lower strata of PA levels. This result is in accordance with previous harmonized metaanalyses that reported that PA may attenuated, but not eliminate the deleterious effect of high ST in each stratum of PA^{17,18,20} regarding CVD and all-cause mortality.

In the joint association analysis,^{8,10,11,29,31–33,44,50,55,59} 5 studies^{11,29,32,55,59} found the highest risk for CVD outcomes when comparing adults with the highest ST and lowest PA levels (unhealthiest profile) with the healthiest profile (lowest ST and highest PA levels). In other studies, highest risk for CVD outcomes was identified only in other intermediate combinations. Nevertheless, our results are in accordance with previous harmonized meta-analyses that showed that higher ST is associated with higher mortality risk in less active individuals. Last, there were no statistically significant interactions observed for most studies have shown both stratified^{3,10,11,62} and joint^{8,10,31,33,50} associations.

Our systematic review has limitations that should be mentioned. First, our search strategy was limited to studies published in English, Spanish, and Portuguese languages. Second, we did not search the gray literature. Consequently, there is a possibility that some relevant studies may not have been included in our systematic review. Third, we were unable to conduct a meta-analysis of the included studies due to their significant heterogeneity.

Conclusions

In summary, our findings demonstrate a lack of consensus on definitions, assessment methods, and operational and analytical approaches to investigate the association of ST and PA levels with CVD outcomes. In mutually adjusted analyses, ST was positively linked to CVD outcomes, while PA showed a protective association. Stratified analyses highlighted stronger ST-CVD links in low PA individuals. High PA mitigated ST's impact but did not eliminate it. Jointly, highest ST and lowest PA posed the greatest CVD risk, with elevated risk in intermediate combinations.

Independent, stratified, and joint associations analyses may bring different and complementary public health messages for cardiovascular health promotion. Therefore, we encourage the development of future research to reduce heterogeneity and improve device-based assessment of ST and PA for future metaanalysis/harmonized analysis using individual participant data on the independent, stratified, and joint associations of ST and PA levels with CVD. The research area would also benefit from more transparent reports of operational definitions, and adequate interpretations of findings according to the conceptual approach.

Amendments to the Research Protocol

Instead of pursuing a harmonized meta-analysis, as initially outlined in the systematic review protocol, we opted to present the main findings in a textual syntheses approach and to increase the methodological appraisal. This decision was necessary mainly due to several challenges faced during this study, mostly driven by 3 analytical approaches observed: independent analyses, stratified, and joint associations. Therefore, our revised aims included (1) to examine the conceptual definitions of independent, stratified, and joint analyses of ST and PA levels in studies concentrating on CVD outcomes, (2) evaluate the assessment methods utilized for measuring ST and PA levels, (3) investigate the operational approaches used to define comparison groups with varying ST and PA levels, and (4) examine the analytical approaches employed to explore the association of ST and PA levels with CVD outcomes. This review ultimately seeks to summarize the results obtained from independent, stratified, and joint analyses of ST and PA levels concerning CVD outcomes and discuss their implications for public health messaging.

Acknowledgments

Funding: de Lucena Alves is financed in part by CAPES (Finance Code 001). Mielke is supported by a National Health and Medical Research Council Investigator Grant (APP2008702). Costa is supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq research productivity grant: 306537/2022-2). Delpino is financed in part by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) with a postdoctoral fellowship. Availability of Data and Materials: The authors followed the recommendations from the International Committee of International Journal Editors for data sharing. Data, statistical code, and research materials are publicly available at Open Science Framework. Author Contributions: Concept and design: de Lucena Alves, Delpino, Ekelund, Costa, Crochemore-Silva. Data acquisition: de Lucena Alves, Delpino. Interpretation: de Lucena Alves, Leão, Delpino, Mielke, Ekelund, Costa, Crochemore-Silva. Drafting of the manuscript and critically revising the manuscript: All authors. All authors gave their final approval and agreed to be accountable for all aspects of the work.

References

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;10:1123. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001123>
2. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020102955
3. Seguin R, Buchner DM, Liu J, et al. Sedentary behavior and mortality in older women: the women's health initiative. *Am J Prev Med*. 2014; 46(2):122–135. doi:10.1016/j.amepre.2013.10.021
4. Ballin M, Nordström P, Niklasson J, Nordström A. Associations of objectively measured physical activity and sedentary time with the risk of stroke, myocardial infarction or all-cause mortality in 70-year-old men and women: a prospective cohort study. *Sport Med*. 2021; 51(2):339–349. doi:10.1007/s40279-020-01356-y
5. Bellettiere J, LaMonte MJ, Rillamas-Sun E, et al. Sedentary behavior increases risk for cardiovascular disease in older women: The Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) study. *Circulation*. 2018;137:1036–1046. doi:10.1161/circ.137.suppl_1.047
6. Dempsey PC, Larsen RN, Dunstan DW, Owen N, Kingwell BA. Sitting less and moving more implications for hypertension. *Hypertension*. 2018;72(5):1037–1046. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11190
7. Cabanas-Sánchez V, Guallar-Castillo'n P, Higuera-Fresnillo S, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Go'mez D. Changes in sitting time and cardiovascular mortality in older adults. *Am J Prev Med*. 2018; 54(3):419–422. doi:10.1016/j.amepre.2017.10.010

8. Celis-Morales CA, Lyall DM, Steell L, et al. Associations of discretionary screen time with mortality, cardiovascular disease and cancer are attenuated by strength, fitness and physical activity: findings from the UK Biobank study. *BMC Med.* 2018;16(1):1063. doi:[10.1186/s12916-018-1063-1](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1063-1)
 9. Bellettiere J, Lamonte MJ, Evenson KR, et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: the OPACH study. *Circulation.* 2019;139(8):1036–1046. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035312](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035312)
 10. Stamatakis E, Gale J, Bauman A, Ekelund U, Hamer M, Ding D. Sitting time, physical activity, and risk of mortality in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2062–2072. doi:[10.1016/j.jacc.2019.02.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.031)
 11. Li S, Lear SA, Rangarajan S, et al. Association of sitting time with mortality and cardiovascular events in high-income, middle-income, and low-income countries. *JAMA Cardiol.* 2022;7(8):796–807. doi: [10.1001/jamacardio.2022.1581](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1581)
 12. Paudel S, Ahmadi M, Phongsavan P, Hamer M, Stamatakis E. Do associations of physical activity and sedentary behaviour with cardiovascular disease and mortality differ across socioeconomic groups? A prospective analysis of device-measured and self-reported UK Biobank data. *Br J Sports Med.* 2023;57:921–929. doi:[10.1136/bjsports-2022-105435](https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105435)
 13. Wu JJ, Yang LL, Jing Y, Ran LL, Xu YQ, Zhou N. Sedentary time and its association with risk of cardiovascular diseases in adults: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health.* 2022;22:286. doi:[10.1186/s12889-02212728-6](https://doi.org/10.1186/s12889-02212728-6)
 14. Hermelink R, Leitzmann MF, Markozannes G, et al. Sedentary behavior and cancer—an umbrella review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(5):447–460. doi:[10.1007/s10654-022-00873-6](https://doi.org/10.1007/s10654-022-00873-6)
- 988 de Lucena Alves et al
15. Pandey A, Salahuddin U, Garg S, et al. Continuous dose-response association between sedentary time and risk for cardiovascular disease a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):575–583. doi: [10.1001/jamacardio.2016.1567](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1567)
 16. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:495. doi:[10.1161/JAHA.115.002495](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495)
 17. Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med.* 2019;53(14):886–894. doi:[10.1136/bjsports2017-098963](https://doi.org/10.1136/bjsports2017-098963)
 18. Ekelund U, Tarp J, Fagerland MW, et al. Joint associations of accelerometer-measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: a harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. *Br J Sports Med.* 2020;54(24): 1499–1506. doi:[10.1136/bjsports-2020-103270](https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103270)
 19. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised metaanalysis. *BMJ.* 2019;366:570. doi:[10.1136/bmj.l4570](https://doi.org/10.1136/bmj.l4570)
 20. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet.* 2016;388(10051): 1302–1310. doi:[10.1016/S0140-6736\(16\)30370-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30370-1)
 21. Stamatakis E, Ekelund U, Ding D, Hamer M, Bauman AE, Lee I-M. Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. *Br J Sports Med.* 2019;53(6):377–382. doi:[10.1136/bjsports-2018-099131](https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099131)
 22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
 23. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):384. doi:[10.1186/s13643-016-0384-4](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4)
 24. Holtermann A, Schnohr P, Nordestgaard BG, Marott JL. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen general population Study with 104 046 adults. *Eur Heart J.* 2021;42(15):1499–1511. doi:[10.1093/eurheartj/ehab087](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab087)
 25. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(5):879–885. doi:[10.1249/MSS.0b013e3181c3aa7e](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181c3aa7e)
 26. ROBINS-E Development Group, Higgins J, Morgan R, et al. Risk of bias in non-randomized studies-of exposure (ROBINS-E). [https:// www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool](https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool)
 27. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sport Exerc.* 2009;41(5):998–1005. doi:[10.1249/MSS.0b013e3181930355](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181930355)
 28. Wijndaele K, Brage S, Besson H, et al. Television viewing and incident cardiovascular disease: Prospective associations and mediation analysis in the EPIC norfolk study. *PLoS One.* 2011;6(5):e20058. doi:[10.1371/journal.pone.0020058](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020058)

29. Matthews CE, George SM, Moore SC, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):437–445. doi:[10.3945/ajcn.111.019620](https://doi.org/10.3945/ajcn.111.019620)
30. Herber-Gast GCM, Jackson CA, Mishra GD, Brown WJ. Self-reported sitting time is not associated with incidence of cardiovascular disease in a population-based cohort of mid-aged women. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013;10(1):2–6. doi:[10.1186/14795868-10-55](https://doi.org/10.1186/14795868-10-55)
31. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the women's health initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2346–2354. doi:[10.1016/j.jacc.2013.03.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.031)
32. Young DR, Reynolds K, Sidell M, et al. Effects of physical activity and sedentary time on the risk of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):21–27. doi:[10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000529](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000529)
33. Petersen CB, Bauman A, Grønbaek M, Helge JW, Thygesen LC, Tolstrup JS. Total sitting time and risk of myocardial infarction, coronary heart disease and all-cause mortality in a prospective cohort of Danish adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11(1):13–11. doi: [10.1186/1479-5868-11-13](https://doi.org/10.1186/1479-5868-11-13)
34. Matthews CE, Cohen SS, Fowke JH, et al. Physical activity, sedentary behavior, and cause-specific mortality in black and white adults in the Southern community cohort study. *Am J Epidemiol*. 2014; 180(4):394–405. doi:[10.1093/aje/kwu142](https://doi.org/10.1093/aje/kwu142)
35. Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, et al. Objective measures of activity level and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(11):2079–2087. doi:[10.1111/jgs.13101](https://doi.org/10.1111/jgs.13101)
36. Holme I, Anderssen SA. Increases in physical activity as an important factor for reduction in total mortality in elderly men: 12 years of follow-up of the Oslo II study. *Br J Sports Med*. 2015; 49(11):743–748. doi:[10.1136/bjsports-2014-094522](https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094522)
37. Chau JY, Grunseit A, Midthjell K, et al. Sedentary behaviour and risk of mortality from all-causes and cardiometabolic diseases in adults: evidence from the HUNT3 population cohort. *Br J Sports Med*. 2015; 49(11):737–742. doi:[10.1136/bjsports-2012-091974](https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091974)
38. Allesøe K, Holtermann A, Aadahl M, Thomsen JF, Hundrup YA, Søgaard K. High occupational physical activity and risk of ischaemic heart disease in women: the interplay with physical activity during leisure time. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(12):1601–1608. doi:[10.1177/2047487314554866](https://doi.org/10.1177/2047487314554866)
39. Lee JY, Ryu S, Cheong ES, Sung KC. Association of physical activity and inflammation with all-cause, cardiovascular-related, and cancer-related mortality. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(12):1706–1716. doi:[10.1016/j.mayocp.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.003)
40. Johnsen AM, Alfredsson L, Knutsson A, Westerholm PJM, Fransson EI. Association between occupational physical activity and myocardial infarction: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(10): 692. doi:[10.1136/bmjopen-2016-012692](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012692)
41. Evenson KR, Wen F, Herring AH. Associations of accelerometer-assessed and self-reported physical activity and sedentary behavior with all-cause and cardiovascular mortality among US adults. *Am J Epidemiol*. 2016;184(9):621–632. doi:[10.1093/aje/kww070](https://doi.org/10.1093/aje/kww070)
42. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, et al. Impact of physical inactivity on mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2016;117(7): 1135–1143. doi:[10.1016/j.amjcard.2015.12.060](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.060)
43. Schnohr P, O'Keefe JH, Lange P, Jensen GB, Marott JL. Impact of persistence and non-persistence in leisure time physical activity on coronary heart disease and all-cause mortality: the Copenhagen city heart study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(15):1615–1623. doi:[10.1177/2047487317721021](https://doi.org/10.1177/2047487317721021)
44. Bennett DA, Du H, Clarke R, et al. Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1349–1358. doi:[10.1001/jamacardio.2017.4069](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4069)
45. Dohrn I-M, Kwak L, Oja P, Sjöström M, Hagström M. Replacing sedentary time with physical activity: a 15-year follow-up of mortality in a national cohort. *Clin Epidemiol*. 2018;10:179–186. doi:[10.2147/CLEP.S151613](https://doi.org/10.2147/CLEP.S151613)
46. Dohrn IM, Sjöström M, Kwak L, Oja P, Hagström M. Accelerometer-measured sedentary time and physical activity—a 15 year follow-up of mortality in a Swedish population-based cohort. *J Sci Med Sport*. 2018; 21(7):702–707. doi:[10.1016/j.jsams.2017.10.035](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.10.035)
47. Hupin D, Raffin J, Barth N, et al. Even a previous light-active physical activity at work still reduces late myocardial infarction and stroke in retired adults aged >65 years by 32%: the PROOF cohort study. *Front Public Health*. 2019;7:51. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2019.00051/full>
48. Dohrn IM, Welmer AK, Hagström M. Accelerometry-assessed physical activity and sedentary time and associations with chronic disease and hospital visits—a prospective cohort study with 15 years follow-up. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):878. doi:[10.1186/s12966-019-0878-2](https://doi.org/10.1186/s12966-019-0878-2)
49. Cuthbertson CC, Tan X, Heiss G, et al. Associations of leisure-time physical activity and television viewing with life expectancy free of nonfatal cardiovascular disease: the ARIC study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012657.
50. Liu Q, Liu F, Li J, et al. Sedentary behavior and risk of incident cardiovascular disease among Chinese adults. *Sci Bull*. 2020;65(20): 1760–1766. doi:[10.1016/j.scib.2020.05.029](https://doi.org/10.1016/j.scib.2020.05.029)

51. LaMonte MJ, Larson JC, Manson JE, et al. Association of sedentary time and incident heart failure hospitalization in postmenopausal women. *Circ Hear Fail.* 2020;13:508. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007508>
52. Hamer M, Ding D, Chau J, Duncan MJ, Stamatakis E. Association between TV viewing and heart disease mortality: observational study using negative control outcome. *J Epidemiol Community Health.* 2020;74(4):391–394. doi:10.1136/jech-2019-212739
53. Yerramalla MS, McGregor DE, van Hees VT, et al. Association of daily composition of physical activity and sedentary behaviour with incidence of cardiovascular disease in older adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):83. doi:10.1186/s12966-021-01157-0
54. Kim D, Murag S, Cholanteril G, et al. Physical activity, measured objectively, is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(6):1240–1247.e5. doi:10.1016/j.cgh.2020.07.023
55. Joundi RA, Patten SB, Williams JVA, Smith EE. Association between Excess leisure sedentary time and risk of stroke in young individuals. *Stroke.* 2021;52(11):3562–3568. doi:10.1161/STROKEAHA.121.034985
56. Gardner AW, Addison O, Katzel LI, et al. Association between physical activity and mortality in patients with claudication. *Med Sci Sport Exerc.* 2021;53(4):732–739. doi:10.1249/MSS.00000000.000002526
57. Ekblom-Bak E, Halldin M, Vikstrom M, et al. Physical activity attenuates cardiovascular risk and mortality in men and women with and without the metabolic syndrome—a 20-year follow-up of a population-based cohort of 60-year-olds. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28(12):1376–1385. doi:10.1177/2047487320916596
58. Yerramalla MS, Van Hees VT, Chen M, Fayosse A, Chastin SFM, Sabia S. Objectively measured total sedentary time and pattern of sedentary accumulation in older adults: associations with incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77:842–850. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85128522403&doi=10.1093%2Fgerona%2Fglac023&partnerID=40&md5=2f11d0209de7f10915b6592fdf8e55fd>
59. Jung J, Lee J, Bae E, et al. Association between behavioral patterns and mortality among US adults: national health and nutrition examination survey, 2007–2014. *PLoS One.* 2022;17:480. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85124919957&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0264213&partnerID=40&md5=d8319f766e8be790c569338ebd5a480d>
60. Hooker SP, Diaz KM, Blair SN, et al. Association of accelerometer measured sedentary time and physical activity with risk of stroke among US adults. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2215385. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15385
61. Dempsey PC, Strain T, Winkler EAH, et al. Association of accelerometer-measured sedentary accumulation patterns with incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):845. doi:10.1161/JAHA.121.023845
62. Lamonte MJ, Larson JC, Manson JAE, et al. Association of sedentary time and incident heart failure hospitalization in postmenopausal women. *Circ Hear Fail.* 2020;13:E007508. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007508
63. Prince SA, Cardilli L, Reed JL, et al. A comparison of self-reported and device measured sedentary behaviour in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:31. doi:10.1186/s12966-020-00938-3
64. Bakker EA, Hartman YAW, Hopman MTE, et al. Validity and reliability of subjective methods to assess sedentary behaviour in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):75. doi:10.1186/s12966-020-00972-1
65. Stamatakis E, Koster A, Hamer M, et al. Emerging collaborative research platforms for the next generation of physical activity, sleep and exercise medicine guidelines: The Prospective Physical Activity, Sitting, and Sleep consortium (ProPASS). *Br J Sports Med.* 2020; 54(8):435–437. doi:10.1136/bjsports-2019-100786
66. Wilmut EG, Edwardson CL, Achana FA, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2012; 55(11):2895–2905. doi:10.1007/s00125-012-2677-z
67. Jingjie W, Yang L, Jing Y, Ran L, Yiqing X, Zhou N. Sedentary time and its association with risk of cardiovascular diseases in adults: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health.* 2022;22(1):728. doi:10.1186/s12889-022-12728-6
68. Garcia L, Pearce M, Abbas A, et al. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *Br J Sports Med.* 2023;57(15):979–989. doi:10.1136/bjsports-2022-105669

Supplementary Table S1. List of excluded studies after secondary screening (full-text reading)

Number	Records excluded	Reason for exclusion
1.	Physical inactivity, abdominal obesity and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women	No data for sedentary time
2.	The role of physical activity in the development of first cardiovascular disease event: a tree-structured survival analysis of the Danish ADDITION-PRO cohort	No data for outcome
3.	Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: The OPACH Study	No data for physical activity
4.	Poor lower extremity physical function increases risk for cardiovascular disease events in older women: The OPACH study	Congress
5.	Associations of sedentary behaviour with myocardial infarction and stroke: Findings from a 10-year prospective study of 0.5 million Chinese adults	Congress
6.	Physical activity, sedentary leisure-time and risk of incident type 2 diabetes: a prospective study of 512 000 Chinese adults	No data for outcome
7.	Stroke incidence and risk factors over 44-years-the prospective population study of women in Gothenburg	No data for sedentary time
8.	Daily sedentary time and risk of cardiovascular disease: The National FINRISK 2002 Study	No data for physical activity
9.	The effects of smoking and physical inactivity on advancing mortality in U.S. adults	No data for sedentary time
10.	Physical activity, cardiovascular morbidity and overall mortality: Results from a 14-year follow-up of the German Health Interview Survey	No data for sedentary time
11.	Physical activity, obesity and risk of cardiovascular disease in middle-aged men during a median of 30 years of follow-up	No data for sedentary time
12.	Lifestyle-based prediction model for the prevention of CVD: the Healthy Heart Score	No data for sedentary time
13.	Leisure-time physical activity and cardiovascular disease mortality: The Brisighella Heart Study	No data for sedentary time
14.	The influence of physical activity performed at 20-40 years of age on cardiovascular outcomes in medical patients aged 65-75	No data for sedentary time
15.	The association between leisure time physical activity and coronary heart disease among men with different physical work demands: a prospective cohort study	No data for sedentary time
16.	Time of sitting in prediction of CVD events-Findings from PURE Poland study	Congress

17.	The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis	No data for outcome
18.	Association between a healthy lifestyle score and the risk of cardiovascular disease in the SUN Cohort	No data for sedentary time

19.	Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study	No data for sedentary time
20.	Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: The effect of adjusting for within-person variation	No data for sedentary time
21.	Effect of combined occupational tasks on cardiovascular events: Prime study	Congress
22.	Sedentary behaviour is associated with increased longterm cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity	Other study design
23.	Physical activity and incidence of atrial fibrillation: The health professionals follow-up study	Congress
24.	Physical activity and stroke incidence in women and men: The NHANES I epidemiologic follow-up study	No data for sedentary time
25.	Body mass index, physical inactivity and low level of physical fitness as determinants of all-cause and cardiovascular disease mortality - 16 y follow-up of middle-aged and elderly men and women	No data for sedentary time
26.	Low-dose physical activity attenuates cardiovascular disease mortality in men and women with clustered metabolic risk factors	No data for sedentary time
27.	Television viewing and risk of mortality: Exploring the biological plausibility	No data for physical activity
28.	Occupational physical activity in relation to risk of cardiovascular mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation for Cancer Risk (JACC Study)	No data for sedentary time
29.	Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women	No data for sedentary time
30.	Lifestyle changes in young adulthood and middle age and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: The doetinchem cohort study	No data for sedentary time
31.	Combined health risks of cigarette smoking and low levels of physical activity: A prospective cohort study in England with 12-year follow-up	No data for sedentary time

32.	Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events	No data for sedentary time
33.	Physical activity frequency and the risk of stroke: A nationwide cohort study in Korea	No data for sedentary time
34.	Physical inactivity, mortality and incident coronary heart disease in blacks: The Jackson heart study	Congress
35.	Prospective association of physical activity and heart failure hospitalizations among black adults with normal ejection fraction: The Jackson Heart Study	No data for sedentary time
36.	Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study	No data for sedentary time

37.	Relationship of accelerometer assessed physical activity and sedentary behavior with predicted CVD risk in older women: Results from the Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) Study	No data for sedentary time
38.	Lifestyle factors and subsequent ischemic heart disease risk after hematopoietic cell transplantation	No data for sedentary time
39.	Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women	No data for sedentary time
40.	Body mass index, sedentary lifestyle, and incidence of coronary heart disease	Congress
41.	Physical activity participation, health perceptions, and cardiovascular disease mortality in a multiethnic population: The Dallas Heart Study	No data for sedentary time
42.	Self-reported physical activity frequency and risk of incident stroke in the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study	Congress
43.	Lifestyle behaviour and lifetime incidence of heart diseases	No data for sedentary time
44.	Cardiovascular and other causes of death as a function of lifestyle habits in a quasi extinct middle-aged male population. A 50-year follow-up study	No data for sedentary time
45.	Multi-wave cohort study of sedentary work and risk of ischemic heart disease	No data for physical activity
46.	Television viewing, physical activity and venous thromboembolism risk: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study	No data for outcome
47.	The independent and joint associations of physical activity and body mass index with myocardial infarction: The Tromsø Study	No data for sedentary time
48.	Associations of physical activity and sedentary behavior with healthy survival, disease, disability, and death in older women	Congress

49.	Association between physical activity, occupational sitting time and mortality in a general population: An 18-year prospective survey in Tanushimaru, Japan	No data for outcome
50.	Incidence of coronary heart disease associated with arthritis: A Canadian population-based cohort study	Congress
51.	Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study	No data for sedentary time
52.	Independent and joint associations of physical activity and fitness on stroke in men	No data for sedentary time
53.	Physical activity, chronic myocardial injury and risk of heart failure in african americans: The Jackson Heart Study	Congress
54.	Physical activity-by-adiposity comparisons in all-cause and cardiovascular disease mortality	Congress
55.	Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: Population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up	No data for physical activity

56.	A novel evolutionary-concordance lifestyle score is inversely associated with all-cause, all-cancer, and allcardiovascular disease mortality risk	No data for physical activity
57.	Subjects with cardiovascular disease or high disease risk are more sedentary and less active than their healthy peers	Other study design
58.	The joint effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women	No data for sedentary time
59.	Television viewing time independently predicts allcause and cardiovascular mortality: The EPIC Norfolk study	No data for physical activity
60.	Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan study	No data for sedentary time
61.	Physical inactivity is a strong risk factor for stroke in the oldest old: Findings from a multi-ethnic population (the Northern Manhattan Study)	No data for sedentary time
62.	Physical activity behaviour and coronary heart disease mortality among South Asian people in the UK: An observational longitudinal study	No data for sedentary time
63.	Investigation of the association of physical activity and sedentary behavior with the occurrence of future cardiovascular disease and long term outcome in general population using the HEALTHCARE database (VGHHEALTHCARE)	No data for outcome

64.	Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: A UK Biobank observational study	No data for sedentary time
65.	More or less physical activity and the effect on cardiovascular mortality in a high-risk population	Congress
66.	Changes in the frequency of moderate-to-vigorous physical activity and subsequent risk of all-cause and cardiovascular disease mortality	No data for sedentary time
67.	Association of the "weekend warrior" and other leisuretime physical activity patterns with all-cause and causespecific mortality: A nationwide cohort study	No data for sedentary time
68.	Association of a healthy lifestyle with all-cause and cause-specific mortality among individuals with type 2 diabetes: A prospective study in UK Biobank	Another outcome
69.	Association of light-intensity physical activity with mortality in the older population: A nationwide cohort study	No data for sedentary time
70.	Physical activity, sedentary behaviors and all-cause mortality in patients with heart failure: Findings from the NHANES 2007-2014	Another outcome
71.	Cardiovascular disease risk and all-cause mortality associated with accelerometer-measured physical activity and sedentary time – a prospective populationbased study in older adults	Another outcome
72.	Replacing sedentary behavior time with physical activities, recommended physical activity, and incident coronary heart disease	Congress
73.	Joint associations of social health and movement behaviours with mortality and cardiovascular disease: an analysis of 497,544 UK biobank participants	Other exposure
74.	The association between daily sedentary and active bout frequency with mortality risk in older men using accelerometry	Another outcome
75.	Prospective associations between accelerometry-derived physical activity and sedentary behaviors and mortality among cancer survivors	Another outcome
76.	Physical activity and long-term mortality risk in older adults with and without cardiovascular disease: A nationwide cohort study	No data for sedentary time
77.	Association of the interaction between physical activity and sitting time with mortality in older Japanese adults	Another outcome
78.	Independent and interactive effect of sedentary time and physical activity on risk of all-cause mortality: a prospective cohort study	Another outcome

79.	Combined effects of physical activity and sedentary behavior on all-cause mortality in heart failure patients: A cohort study of national health and nutrition examination survey analysis	Another outcome
-----	--	-----------------

Supplementary table 2. Definitions and assessment methods of independent association of sedentary time and physical activity with cardiovascular disease (n= 31)

Reference	Analytical approach	Adjustment (y/n)	ST and PA assessment	CVD outcomes	Confounders	Main results
Katzmarzyk et al. 2009	Associations of sitting time and CVD mortality were assessed using Cox proportional hazard models to estimate HRs	Yes	PA: questionnaire (no detail on assessment) ST: questionnaire (no detail on assessment)	CVD mortality	Age, sex, smoking, alcohol consumption, LTPA, and the PA Readiness Questionnaire	Higher CVD mortality across higher levels of sitting time (HR = 1.01 one fourth of the time; HR = 1.22 half of the time; HR = 1.47 three fourths for the time; HR = 1.54 almost all the time)

Wijndaele et al. 2011	Association between television viewing time and cardiovascular outcomes (any cardiovascular events, non-fatal cardiovascular events and CHD event) were assessed by HRs	Yes	PA: EPIC questionnaire (METs*hours/week) ST: television viewing time was used as proxy of ST and was assessed by a questionnaire	CVD mortality, stroke, CHD, cardiac failure, or other vascular causes	Age, gender, education level, smoking status, alcohol consumption, antihypertensive medication, lipid-lowering medication, antidepressant medication, diabetes status, PA, family history of CVD and sleep duration	Television viewing was associated with an increased HR for total (1.06, 95% CI 1.03–1.08), non-fatal CVD (1.06, 95% CI 1.03–1.09), and CHD (1.08, 95% CI 1.03–1.13)
Herber-Gast et al. 2013	Association between sitting time categories (low, moderate and high) with CVD incidence were	Yes	PA: questionnaire (no detail on assessment) ST: questionnaire (visiting friends, driving,	Incidence of CVD	Age, education, smoking, alcohol consumption, PA, and BMI	Sitting time was not associated with incident CVD (adjusted HR = 0.97, 95% CI 0.92–1.03)

	assessed using survival analysis		reading, watching television or working)			
Ensrud et al. 2014	Association between each activity level (PA and ST) measure with all-cause and cause-specific mortality outcomes were assessed by 'Cox proportional hazards models	Yes	PA: PASE questionnaire and an activity monitor (accelerometer) ST: time spent in ST (MET < 1.5) by an activity monitor (accelerometer)	CVD mortality	Age, race, site, season, education, marital status, health status, smoking, comorbidity burden, depressive symptoms, cognitive function, number of Instrumental Activities of Daily Living impairments, percent body fat	Greater time spent in ST (HR Q4 vs. Q1 1.51, 95% CI 1.10–2.08]) and less time spent in at least moderate activity (HR Q1 vs. Q4 1.56, 95% CI 1.09–2.25), were similarly associated with increased mortality risk primarily due to higher risks of CVD and non-CVD

Matthews et al. 2014	Associations between quartiles of PA level and ST with CVD mortality were assessed by Cox proportional hazards models	Yes	PA: questionnaire about time spent performing light, moderate, and vigorous PA ST: questionnaire (time per day spent sitting in a car or bus; at work; television or computer)	CVD mortality	Sex, source of enrollment, educational level, household income, cigarette smoking, BMI, sleep duration, diabetes, employment status, overall PA	Both black and white adults who reported the highest overall PA level had lower risks of CVD (HR = 0.81, 95% CI 0.67–0.98), (HR = 0.69, 95% CI 0.49–0.99), respectively. In opposite, there was little evidence of association for overall ST and CVD mortality
Chau et al. 2015	Associations between the various measures of sitting (total, occupational, TV-viewing) and CVD mortality were analyzed using Cox	Yes	PA: single question meeting the Norwegian PA recommendations for adults; 30 min/day) (yes/no) ST: IPAQ (time spent watching TV, videos or DVD)	CVD mortality	Sex, BMI, education level, meeting PA guidelines, smoking status, general health status, cardiometabolic disease status with	There were no associations between total sitting time, TV-viewing time, and occupational sitting with CVD mortality

	proportional hazards models				age as the time axis	
Holme et al. 2015	Associations of different levels of exposure variables (light, moderate and vigorous PA; and ST) and CVD were assessed by Cox regression models	No	PA: questionnaire (light, moderate and vigorous PA) ST: questionnaire (reading, watching television or other sedentary occupation)	CVD mortality	Age, educational level, smoking, diabetes, previous MI, and previous stroke	PA was negatively associated with CVD mortality between groups of active persons, mainly in light intensity (RR = 0.44, 95% CI 0.32–0.60); hard intensity (RR = 0.53, 95% CI 0.38–0.75), but no in vigorous intensity during leisure (RR = 0.28, 95% CI 0.04–2.00)
Allesøe et al. 2015	Association between OPA, LTPA and IHD were assessed using Cox regression models	Yes	PA: questionnaire (PA at work and during leisure time) ST: questionnaire (time spent reading, watching	IHD	Age, family history of CVD, diabetes, BMI, smoking history, alcohol	High physical workload had around 34% higher risk of developing IHD compared to those with moderate PA at work (HR = 1.34, 95% CI 1.08–

			television or engaged in other sedentary activity)		intake, work pressure, influence on the organization of daily work, work hours per week, and shift work	1.66). For leisure time, ST was associated with 50% higher risk of IHD (HR = 1.50, 95% CI 1.04–2.16)
Evenson et al. 2016	Associations between PA and ST with mortality, based on accelerometry and questionnaire were assessed by Multivariable Cox proportional hazards models	Yes	PA: accelerometry (light, moderate and vigorous) and questionnaire (no detail on assessment) (MET-hours/week) ST: accelerometry and questionnaire (no detail on assessment)	CVD mortality	Age, sex, race, educational level, married, cigarette smoking, interaction between current employment and follow-up time, need special equipment to walk, cancer,	MVPA was associated with lower risk of CVD mortality, both in self-reported (HR = 0.47, 95% CI 0.26–0.83) and accelerometer (HR = 0.49, 95% CI 0.28–0.84). Self-reported and accelerometer-assessed ST was generally not associated with all-cause and CVD

					BMI, and diabetes	mortality in fully adjusted models
Lee et al. 2016	Associations between PA and CVD mortality were assessed by Multivariable Cox proportional hazards models	No	PA: questionnaire (MET-hours/week) ST: questionnaire (IPAQ)	CVD mortality	Age, sex, medical center, year of screening examination, smoking status, alcohol intake, and educational level; for BMI, hypertension, diabetes, and history of CVD; for high-sensitivity C-reactive protein level	Risk of mortality for CVD using 1.0 as the reference (sedentary PA) were 0.95 (95% CI 0.70–1.28) (Insufficient PA), 0.80 (95% CI 0.52–1.23) (Sufficient PA), and 0.55 (95% CI 0.29–0.97) (Health-enhancing PA)
Johnsen et al. 2016	Associations of different levels of OPA in relation to the	Yes	PA: questionnaire (OPA by three questions)	MI	Age, sex, socioeconomic status,	Adjusting for age, sex and socioeconomic status (model 3) resulted in

	risk of MI was assessed using Cox proportional hazard regression		ST: questionnaire IPAQ		smoking, LTPA, consumption of fruit and vegetables, and consumption of alcohol	an HR of 1.13 (95% CI 0.83–1.54) for OPA 2 (standing or walking for more than 50% of working day, no lifting or carrying) and HR of 0.86 (95% CI 0.59–1.24) for OPA 3 (lifting or carrying regardless of whether seated or standing/walking) compared with OPA 1 (seated for more than 50% of working day, no lifting or carrying)
Doukky et al. 2016	Associations of physical inactivity and cardiovascular outcomes was assessed using Cox	Not reported	PA: questionnaire (no detail on assessment) ST: questionnaire (self-reported daily television	CVD mortality and HF hospitalization	Not reported	Physical inactivity was associated with higher risk of CVD mortality (HR = 2.01, CI 95% 1.28–3.17), but no significant

	proportional-hazards models for estimation of HRs		screen time). Time spent in other sedentary activities, such as reading, computer work, or driving was not available for analysis			difference in HF hospitalization
Schnohr et al. 2017	The association between persistence and non-persistence in leisure time PA, CHD and all-cause mortality were assessed by multivariable Cox regression analyses	Yes	PA: questionnaire (no detail on assessment) (Sedentary, light, moderate or vigorous PA) ST: questionnaire (no detail on assessment) (ST was used as part of 'PA level')	CHD mortality	Age, sex, smoking, education, income, drinking habits, diabetes; resting heart rate, BMI, systolic blood pressure, blood pressure medication, and cholesterol	CHD mortality for persistent LTPA compared to persistent sedentary activity were: LPA, HR = 0.76, 95% CI 0.63–0.92; moderate PA, HR = 0.52, 95% CI 0.41–0.67; and high PA, HR = 0.51, 95% CI 0.30–0.88

Cabanas-Sanchez et al. 2018	The associations between change in ST and CVD mortality were summarized with HRs	Yes	PA: questionnaire (Spanish version of the PA questionnaire used in the Nurses' Health Study and Health Professionals'). Information on LTPA ST: questionnaire (habitual sitting time during a weekday and a weekend day)	CVD mortality	Age, sex, education, smoking, alcohol consumption, BMI, perceived health, limitations in mobility, limitations in agility, and the number of physician-diagnosed reported diseases from this list: chronic lung disease, CHD, diabetes mellitus, osteomuscular disease, and cancer	Compared with consistently sedentary participants, those who were consistently non-sedentary had a 33% (HR = 0.67, 95% CI 0.46–0.96) lower risk of CVD mortality
-----------------------------	--	-----	--	---------------	--	--

Dohrn et al. 2018	Associations of ST and PA with CVD mortality were assessed using Cox proportional hazards models were applied to estimate HRs	Yes	PA: accelerometer (LPA and MVPA) ST: accelerometer	CVD mortality	Age, sex, BMI, smoking status, history of chronic disease and education	Replacing 30 minutes/day of ST with LPA was associated with significant reduction in CVD mortality (HR = 0.76, 95% CI 0.63–0.92). Replacing 10 minutes of ST with MVPA was associated with reduction in CVD mortality (HR = 0.62, 95% CI 0.42–0.91)
Dohrn et al. 2018	Associations of ST and PA with CVD mortality were assessed using Cox proportional hazards models for to estimate HRs	Yes	PA: accelerometer (LPA and MVPA) ST: accelerometer	CVD mortality	Age, sex, BMI), smoking status, history of chronic disease and education.	Compared with the least sedentary participants, those in the most sedentary tertiles had an increased CVD mortality, HR = 5.5, 95% CI 1.4–21.2)

Hupin et al. 2019	Associations of each level of PA at work (light, moderate and vigorous) and cardiovascular or cerebrovascular events (MI or stroke) were assessed using chi-squared and linear regression	No	PA: two questionnaires: Population PA Questionnaire and the modified Global PA Questionnaire ST: two questionnaires: Population PA Questionnaire and the modified Global PA Questionnaire	CVD mortality, MI and stroke	Gender, age and CVD risk factors including hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, overweight (BMI > 25kg/m ²) and smoking	An active work (light, moderate, or vigorous intensity) was associated with a 21% reduced risk of cardiovascular (MI) and cerebrovascular events (stroke) (OR = 0.79, 95% CI 0.32–0.91) compared to sedentary work
Cuthbertson et al. 2019	The multistate model multistate survival was used to estimate associations of LTPA in the past year and television viewing with life expectancy at	No	PA: Baecke habitual PA questionnaire ST: questionnaire (television view)	Incident non-fatal CHD; stroke, HF and CVD mortality	Age, sex, race, education, alcohol, and smoking	Compared with participants who engaged in no LTPA, participants who engaged in LTPA equal to or greater than the median had longer life expectancy free of nonfatal CHD (males = 1.5 years,

	age 50 free of nonfatal CHD, stroke, and HF					95% CI 1.0–2.0; females = 1.6 years, 95% CI 1.1–2.2), stroke (males = 1.8 years, 95% CI 1.2–2.3; females = 1.8 years, 95% CI 1.3–2.3), and HF (males = 1.6 years, 95% CI 1.1–2.1; females = 1.7 years, 95% CI 1.2–2.2). Compared with viewing more television, watching less television was associated with longer life expectancy free of CHD, stroke, and HF (% 0.8 year)
Bellettiere et al. 2019	Associations of ST and CVD events were estimated with Cox	Yes	PA: accelerometer ST: accelerometer	MI, revascularization, hospitali	Age, ethnicity, education, self-reported health status,	Females in the highest (≈ 11 h/d or more) versus the lowest (≈ 9 h/d or less) quartile of ST

	proportional hazards regression			zed angina, HF, stroke, or death attributable to any CVD	family history of MI, multimorbidity, physical functioning, alcohol consumption, and current smoking status, hypertension, diabetes mellitus, BMI, serum glucose, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and systolic blood pressure	had higher risk for CVD (HR = 1.62, 95% CI 1.21–2.17)
Dohrn et al. 2019	Associations of PA or ST with CVD were assessed using	Yes	PA: accelerometer (LPA and MVPA)	Diagnosis of CVD (not	Age, sex, education, smoking, education,	Higher MVPA was associated with significant risk reductions of CVD

	Cox proportional hazard models were applied to estimate HRs		ST: accelerometer	specified)	hypertension and arthritis	(HR = 0.52, 95% CI 0.33–0.82)
Hamer et al. 2020	Associations of TV (continuous, hour/day) with IHD mortality were assessed using cox proportional hazards regression to estimate HRs	Yes	PA: IPAQ (MET-min per week was calculated from walking, moderate and vigorous PA) ST: questionnaire (TV viewing)	IHD	Age, smoking, alcohol, diet, obesity, physical inactivity, CVD and education	TV viewing (per hour/d) was associated with increasing of risk of IHD (HR = 1.09, 95% CI 1.06–1.12)
Holtermann et al. 2021	The associations between predictors (LTPA and OPA) and cause specific MACEs were assessed using Cox proportional	No	PA: questionnaire (LTPA and OPA) ST: questionnaire (sedentary or standing, sometimes walking work)	Fatal and non-fatal MI, fatal and non-fatal stroke, and CHD mortality	Age, sex, BMI, smoking, years in school, diabetes, systolic blood pressure, blood pressure	Compared to low LTPA, multivariable adjusted HRs for MACE were 0.86 (95% CI 0.78–0.96) for moderate, 0.77 (95% CI 0.69–0.86) for high, and 0.85

	hazards regression analysis to estimate HRs				medication, dietary preferences, alcohol consumption, chronic obstructive pulmonary disease, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides	(95% CI 0.73–0.98) for very high activity
Gardner et al. 2021	Associations of PA and CVD mortality was assessed using Cox proportional hazards regression analysis to estimate HRs	No	PA: questionnaire (three PA levels: physically sedentary, LPA, and MVPA) ST: questionnaire (JSC)	CVD mortality	Age, sex, BMI ankle/brachial index, smoking, and five dichotomous variables: hypertension, diabetes, history of a	LPA (HR = 0.511, CI 95% 0.304–0.859) and MVPA (HR = 0.341, CI 95% 0.191–0.609) were significant predictor of CVD mortality

					lower-extremity revascularization, history of stroke, and dyslipidemia.	
Ballin et al. 2021	Relation between PA and ST with cardiovascular outcomes were assessed using Cox proportional hazard regression models	Yes	PA: accelerometer ST: accelerometer	Composite endpoint of CVD (stroke or MI) or all-cause mortality	Sex, accelerometer wear time, smoking status, marital status, level of education, disposable income, MI, stroke, angina pectoris, anti-hypertensives, anti-coagulants, statins, systolic blood pressure, visceral adipose	Every 30-min/day increment in MVPA was associated with 41% lower risk of stroke or MI (HR = 0.59, 95% CI 0.41–0.86). Every 1-h/day increment in ST increased the risk of stroke or MI by 38% (HR = 1.38, 95% CI 1.12–1.72)

					tissue, fasting blood glucose, low- density lipoprotein cholesterol	
Ekblom-Bak et al. 2021	Associations of PA at baseline (sedentary, light or moderate/high) and CVD were assessed using Cox regression modelling to assess the HR	No	PA: questionnaire (LTPA during the past year: sedentary, light-intensity, regular moderate- intensity and regular high- intensity PA) ST: questionnaire (the same used for PA)	CVD event (fatal or non- fatal MI or ischaemi c stroke) and all- cause mortality	Sex, smoking habits, educational level, alcohol consumption, intake of fruit and vegetables, % of linoleic acid and % of eicosatetraeno ic acid of total fatty acids, and CVD heredity	Compared with sedentary group, moderate/high PA was inversely associated with cardiovascular disease non- metabolic syndrome participants (HR = 0.36; 95% CI 0.20– 0.88)
Yerramalla et al. 2021	Associations of compositions of movement behaviours	No	PA: accelerometer ST: accelerometer	Fatal or nonfatal CHD, stroke or HF	Age, sex, ethnicity, marital status, education, occupational	Compared to daily movement behaviours composition with MVPA at

	(moderate to vigorous, LPA and ST) and CVD incidence were assessed using Cox regression modelling				position, alcohol consumption, smoking status, diet, BMI, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and multimorbidity index	recommended 21 min per day (150 min/week), composition with additional 10 min of MVPA and 10 min less ST was associated with smaller risk reduction – 8% (HR = 0.92, 95% CI 0.87–0.99) – than the 14% increase in risk associated with a composition of similarly reduced time in MVPA and more ST (HR = 1.14, 95% CI 1.02–1.27)
Kim et al. 2021	Associations of PA and CVD mortality were assessed using Cox proportional hazards	No	PA: accelerometer (total PA and MVPA) ST: accelerometer	CVD mortality	Age, sex, race/ethnicity, education level, marital status, economic	Longer total PA was associated with a lower risk for CVD mortality in individuals with nonalcoholic fatty

	regression analysis				status, smoking status, hypertension, diabetes, total cholesterol, and total calorie intake using	liver disease (HR = 0.28, 95% CI 0.08–0.98 for highest quartile vs lowest quartile)
Yerramalla et al. 2022	Associations of PA, ST and cardiovascular outcomes were assessed using Cox compositional model to to evaluate the HRs	Yes	PA: accelerometer ST: accelerometer	Fatal or nonfatal CHD, stroke or HF	sex, ethnicity, education, occupation position, marital status, and total waking day duration, smoking status, alcohol consumption, and fruits and vegetables consumption., prevalent	Increase in total ST was associated with 20% higher CVD (HR = 1.20, 95% CI 1.05–1.37)

					diabetes, BMI, hypertension, hyperlipidemi a, and morbidity index and MVPA	
Hooker et al. 2022	Associations of incident stroke associated with tertiles of LPA, MVPA, and ST were assessed using Competing risks cox proportional hazards regression modeling to calculate HRs	Yes	PA: accelerometer ST: accelerometer	Stroke	Age, sex, race, region of residence, educational level, and season in which the accelerometer was worn, current smoking, alcohol consumption, atrial fibrillation, left ventricular	The fully adjusted HRs for incident stroke in the highest tertiles compared with the lowest tertiles were 0.74 (95% CI 0.53–1.04) for LPA and 0.57 (95% CI 0.38–0.84) for MVPA. Higher ST was associated with a 44% greater risk of incident stroke (HR = 1.44, 95% CI 0.99–2.07)

					hypertrophy, and history of CHD, MVPA or ST	
Dempsey et al. 2022	The associations of ST accumulation with incident CVD, were examined using Cox proportional hazard regression models	Yes	PA: accelerometer (LPA and MVPA) ST: accelerometer	Nonfatal and fatal incident CVD outcomes	Sex and device type, education level, social class, smoking status, alcohol intake, baseline history of diabetes or taking diabetes medications (not for cancer), taking medication for hypertension/ dyslipidemia	Confounder-adjusted models showed no large or statistically significant association of ST pattern with incident CVD

					(not for cancer outcome), or depression, and family history of CVD (stroke/MI), diabetes, or cancer (not CVD or diabetes for cancer outcome) and composition of 24-hour time use	
Paudel et al. 2022	Associations of PA and ST with incident CVD were examined using Cox proportional hazard	Yes	PA: IPAQ and accelerometer ST: accelerometer	Incident CVD	Sex, ethnicity, sleep score, dietary pattern score (from the intake of fruits, vegetables,	Compared with high MVPA (accelerometer) participants in lowest (HR = 1.14, 95% CI 1.07–1.21) tertiles were at an increased incident CVD risk.

	regression models				fish, red meat and processed meat), smoking and alcohol consumption	There was associations of the highest sitting time tertiles (HR = 1.11, 95% CI 1.05–1.18) with incident CVD. No statistically significant associations of self-reported PA and ST exposures with incident CVD
Li et al. 2022	The association between daily sitting time and CVD outcomes was assessed using Cox proportional hazards frailty models with a random intercept of center-level clustering	Yes	PA: IPAQ (MVPA) ST: IPAQ	CVD mortality, nonfatal MI, stroke, or HF	Age, sex, urban/rural residence, and a center random intercept, country income levels, education, household wealth index, smoking status, PA,	Compared with the reference group (<4 hours per day of sitting), higher sitting time (8 hours per day) was associated. with an increased risk of the major CVD (HR = 1.21, 95% CI 1.10–1.34)

					depression, physical impairments, and baseline chronic conditions	
--	--	--	--	--	--	--

Supplementary table 3. Definitions and assessment methods of stratified and joint association of sedentary time and physical activity with cardiovascular disease (n= 14)

Reference	Operational definitions	ST and PA assessment	CVD outcomes	Confounders	Main results
Warren et al. 2010*	Group 1: Physically active + <4; 4-7; 7-1 and > 10 hours/day time spending in riding in a car across Group 2: Physically inactive + <4;	PA: questionnaire (questions asking the participant to rate their physical activity level) ST: questionnaire (average time	CVD mortality	Age, current smoker, alcohol intake (<1, 1-2, and >2 drinks/day), family history of CVD, diabetes and hypercholesteremia	Regarding amount of ST, males who were physically active maintained lower CVD mortality rates than males who were classified as

	4-7; 7-1 and > 10 hours/day time spending in riding in a car across	viewing TV and riding in a car)			physically inactive (HR not available)
Matthews et al. 2012***	Group 1: >7h/week of MVPA + <1; 1 to 2; 3 to 4; 5 to 6; 7+hours/day of television viewing Group 2: 4-7h/week of MVPA + <1; 1 to 2; 3 to 4; 5 to 6; 7+ of television viewing Group 3: <1h/week of MVPA + <1; 1 to 2; 3 to 4; 5 to 6; 7+ of television viewing	PA: questionnaire (MVPA reported in METs) ST: questionnaire (television viewing and overall siting)	CVD mortality	Sex, age, race, education, smoking history, diet quality, and MVPA	Even among adults reporting high levels of MVPA (>7 h/week), high amounts of television viewing (≥ 7 h/d) remained associated with increased CVD mortality (HR = 2.00, 95% CI 1.33-3.00), compared with that reporting ≤ 1 h/day of television viewing

	Grupo 4: Never/rarely + <1 of MVPA; 1 to 2; 3 to 4; 5 to 6; 7+ of television viewing				
Chomistek et al. 2013***	Group 1: >20 MET-hours/week of MVPA + ≤ 5; 5.1 to 9.9; ≥ 10 hours/day of sitting time Group 2: 8.4 to 20 MET hours/week of MVPA + ≤ 5; 5.1 to 9.9; ≥ 10 hours/day of sitting time Group 3: 1.8 to 8.3 MET hours/week of MVPA + ≤ 5; 5.1 to 9.9; ≥ 10	PA: questionnaire (frequency, type, duration, and intensity) ST: questionnaire (sitting time)	Incidents of CVD, including nonfatal MI and fatal CVD and stroke	Age, race, education, income, marital status, smoking; family history of MI, depression, alcohol, hours of sleep, intake of total calories, saturated fat, and fiber, and BMI	Compared to the reference group (≤ 5 h/d for sitting time and ≥ 20 h/week of MVPA), those physically inactive who also reported ≥ 10 h/d of sitting presented a high risk of CVD (HR = 1.63, 95% CI 1.39-1.90)

	hours/day of sitting time Group 4: ≤ 1.8 MET-hours/week of MVPA + ≤ 5 ; 5.1 to 9.9; ≥ 10 hours/day of sitting time				
Petersen et al. 2014***	Group 1: Physically active (MVPA) + 0<6; 6-<10; 10+ hours/day of sitting time Group 2: Physically inactive + 0<6; 6-<10; 10+ hours/day of sitting time	PA: questionnaire (LTPA; vigorous, moderate, light and inactive reported in METs) ST: questionnaire (sitting time)	MI, CHD, and mortality	Age, sex, education, smoking habits, BMI, alcohol consumption, diabetes, and hypertension	Compared to sitting less than 6 hours per day and being physically active in leisure time (reference group), the HRs of sitting more than 10 hours per day and also being physically inactive in leisure time were 1.80 (95% CI, 1.15-2.82) for MI, and

					1.42 (95% CI, 1.11, 1.81) for CHD.
Seguin et al. 2014*	Group 1: 0–3 METs hours/week of MVPA + <4; >4-8 h; >8-11 and >11 h of ST Group 2: >3 – <10 METs hours/week of MVPA + <4; >4-8 h; >8-11 and >11 h of ST Group 3: 10 – 19.75 METs hours/week of MVPA + <4; >4-8 h; >8-11 and >11 h of ST Group 4: >19.75 METs hours/week of MVPA + <4;	PA: questionnaire (duration, frequency, and intensity of walking and other recreational activities) ST: questionnaire (sitting time)	CHD and CVD mortality	Age, race/ethnicity, BMI, PA level, physical function score, and chronic disease were examined for all-cause and cause-specific mortality	Compared with females who reported the less ST, those reporting the highest ST had an increased risk of cardiovascular diseases (H R= 1.27, 95% CI 1.04-1.55)

	>4-8 h; >8-11 and >11 h of ST				
Young et al. 2014***	Group 1: High MVPA + low, medium and high ST Group 2: Medium MVPA + low, medium and high ST; Group 3: Low MVPA + low, medium and high sedentary time Low MVPA, ≤ 470 MET-minutes/week Medium MVPA, between 471 and 1584 MET-minutes/week High MVPA, ≥ 1585 MET-minutes/week	PA: questionnaire (frequency and duration during the previous three months) ST: questionnaire (watching, sitting, computer or reading)	HF including ≥ 1 hospitalization with an ICD-9 diagnosis code of HF or ≥ 2 outpatient diagnoses of HF	Age, education, income, BMI, smoking status, race/ethnicity, hypertension and diabetes mellitus status, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, fasting glucose, daily percent of calories from fat, daily fruit servings, daily vegetable servings, and alcohol intake	Males with low MVPA (≤ 470 MET-minutes/week) and high ST (≥ 5 hours/d) had a high risk of HF (HR = 2.2, 95% CI 1.84-2.53), compared with males with high MVPA (≥ 1585 MET-minutes/week) and low ST category (≤ 2 hours/d)

	Categories were created for low (≤ 2 hours), medium (3–4 hours), and high (≥ 5 hours) daily ST				
Bennett et al. 2017***	Group 1: 1st tertiles of MVPA + 0 to 2; 2.1-3.3 and ≥ 3.4 hours/day of sedentary leisure time Group 2: 2nd tertiles of MVPA + 0 to 2; 2.1-3.3 and ≥ 3.4 hours/day of sedentary leisure time Group 3: 3rd tertiles of MVPA + 0 to 2; 2.1-3.3 and ≥ 3.4 hours/day	PA: questionnaire ((intensity, frequency, and time spent on occupational tasks, commuting, household tasks, and LTPA; domains calculated in METs) ST: questionnaire (sedentary activities in leisure time)	First major CHD events (fatal incidence heart disease; non-fatal MI; ischemic stroke; intracerebral hemorrhage; CVD mortality and major vascular events	Age, sex, region, income, education, alcohol, smoking, fresh fruit intake, and self-rated general health status	Individuals with high MVPA (≥ 33.8 MET-h/d) and less ST (0-2 h/d) presented a lower risk of major vascular events compared to the low MVPA group (≤ 9.1 MET-h/d) and high ST ($\geq 3-4$ h/d)

	of sedentary leisure time				
Celis-Morales et al. 2018*	Group 1: low MVPA + <2; 2-3; 4-5 and >5 hours/day of screen time Group 2: medium MVPA + <2; 2-3; 4-5 and >5 hours/day of screen time Group 3: high MVPA + <2; 2-3; 4-5 and >5 hours/day of screen time	PA: questionnaire (frequency and duration of walking and MVPA in a typical week; total time spent in each domain were calculated in METs) ST: questionnaire (screen time; watching tv or computer time)	CVD incidence and mortality	Age, sex, ethnicity, Townsend deprivation index, professional qualifications, income and employment, smoking status, BMI, physical activity, grip strength, sleep duration and dietary in-take, systolic blood pressure, medication history for glucose, cholesterol and blood pressure	Those in the highest screen time (> 5h/day) and lowest MVPA (first tertiles) showed higher incidence of CVD (HR = 1.05, 95% CI, 1.02-1.08) compared to the lowest screen time group (< 2 h/d) and highest MVPA group (highest tertiles)
Stamatakis et al. 2019***	Group 1: ≥420 minutes of MVPA + <4;	PA: questionnaire (walking for	CVD events and mortality	Age, sex, education, marital status, remoteness,	For CVD mortality, there was a dose-

	4-<6; 6-<8 and ≥ 8 hours/day of sitting time Group 2: 300-419 minutes of MVPA + <4; 4-<6; 6-<8 and ≥ 8 hours/day of sitting time Group 3: 150-299 minutes of MVPA + <4; 4-<6; 6-<8 and ≥ 8 hours/day of sitting time Group 4: 1-149 minutes of MVPA + <4; 4-<6; 6-<8 and ≥ 8 hours/day of sitting time Group 5: No MVPA + <4; 4-<6; 6-<8 and ≥ 8	recreation or exercise, moderate and vigorous PA) ST: questionnaire (sitting time)		BMI, smoking, self-rated health, help for disability, psychological distress, fruit and vegetable consumption, and diabetes	response with higher sitting (8+ h/d) and lower MVPA (1 to 149 min/week) among the inactive and insufficiently active groups, compared to low sitting time (0-6 h/d) and high MVPA (≥ 420 min/week)
--	---	---	--	--	--

	hours/day of sitting time				
Liu et al. 2020***	Group 1: <150 minutes of MVPA + <5; 5-<8 6-<8 and ≥10 hours/day of ST Group 2: >150 minutes of MVPA + <5; 5-<8 6-<8 and ≥10 hours/day of ST	PA: questionnaire (frequency and duration of light, moderate and vigorous PA) ST: questionnaire (activities ≤ 1.5 METs; e.g., watching television, reading, reclining)	First diagnosis of stroke, unstable angina, non-fatal acute MI, HF, or CVD mortality	Age, sex, geographic region, urbanization, education, family history of CVD, current smoking status, alcohol consumption	When cross-classified by sedentary time and MVPA, participants who reported > 10 h/d of ST and < 150 min/week of MVPA had the highest CVD risk (HR = 1.98, 95% CI 1.76– 2.23), compared with those who reported less ST and < 150 min/week of MVPA
La Monte et al. 2020*	Group 1: 0 MET-h/week of MVPA + ≤6.5; 5 6.6–9.5; >9.5 hours/day of ST	PA: questionnaire (recreational PA; summarized in METs) ST: questionnaire (time watching TV,	HF hospitalization	Age, race/ethnicity, education, income, smoking, alcohol, menopausal hormone therapy,	Higher HF was observed across incremental tertiles of time-varying total ST (HR = 1.42, 95% CI 1.25-1.61) and

	Group 2: >0–7.4 MET-h/week of MVPA + ≤6.5; 5 6.6–9.5; >9.5 hours/day of ST Group 3: ≥7.5 MET-h/week of MVPA + ≤6.5; 5 6.6–9.5; >9.5 hours/day of ST	driving or riding a car or bus, and talking)		and hysterectomy status	sitting time (HR = 1.54, 95% CI 1.34-1.78)
Joundi et al. 2021***	Groupo 1: High physical activity + <4 hours; 4 to <6 hours; 6 to <8 hours and 8 + hours of ST Group 2: Low physical activity + <4 hours; 4 to <6 hours; 6 to <8 hours and 8 + hours of ST	PA: questionnaire (LTPA; measured as weekly energy expenditure and was calculated using the frequency and duration of each type of PA and METs) ST: questionnaire (time spent on a computer,	Acute stroke (ischemic stroke or intra cerebral hemorrhage)		The risk of stroke with >8 hours of ST was increased only among individuals < 60 years of age who were in the lowest PA quartile (HR = 4.50, 95% CI 1.64-12.3), compared to those with < 4 hours of ST and those in the highest quartile of PA

	Low PA = low PA; equivalent to 3.5 MET- hours/week or less	reading, and watching TV)			
Jung et al. 2022***	Group 1: MET <600 and ST ≥300 min/day (reference, type 1) Group 2: MET <600 and ST <300 min/day (type 2) Group 3: MET ≥600 and ST ≥300 min/day (type 3) Group 4: MET ≥600, and ST <300 min/day (type 4)	PA: GPAQ (intensity, duration, and frequency of PA in three domains) ST: GPAQ	CVD mortality	Sex, ethnicity, educational level, BMI, family income-to-poverty ratio, smoking and drinking habits, hypertension, diabetes, and PHQ- 9 score severity	Participants with high METs and low ST had a lower risk of CVD mortality (HR = 0.36, 95% CI 0.23–0.55) compared with less active and high ST (reference group)

ARTIGO 2

Associations of sedentary time and physical activity with cardiovascular risk factors: independent, stratified, and joint analyses in the Pelotas (Brazil) 1982 Birth Cohort

Title

Associations of sedentary time and physical activity with cardiovascular risk factors: independent, stratified, and joint analyses in the Pelotas (Brazil) 1982 Birth Cohort

Short title

Sedentary time, physical activity, and cardiovascular risk factors

Authors

Charles Phillipe de Lucena Alves^{1, 2}, Eduardo Caldas Costa^{2,3}, Inácio Crochemore-Silva^{1,4}

* 1982 Birth Cohorts Coordinators will be invited after the thesis evaluation.

Affiliations

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

²ExCE Research Group, Department of Physical Education, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil

³Postgraduate Program in Physical Education, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil

⁴Post-Graduate Program in Physical Education, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Authors' emails: charleslucenaa@gmail.com, ecc.ufrn@gmail.com, inacio_cms@yahoo.com.br

Corresponding author

Charles Phillipe de Lucena Alves, MSc.

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, R. Mal Deodoro, 1160 – Centro, Pelotas, RS. ZIP Code: 96020-220. E-mail: charleslucenaa@gmail.com

Authors contributions

Charles Phillipe de Lucena Alves: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Eduardo Caldas Costa: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Inácio Crochemore-Silva: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript, critically revised the manuscript and supervision.

All authors gave their final approval and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements

Not applicable.

Abstract

Aim: To investigate the independent, stratified, and joint associations of sedentary time (ST) and physical activity (PA), with cardiovascular risk factors in adults.

Methods: In 1982, all live births from families residing in urban areas of Pelotas (Brazil) were identified through daily visits to maternity hospitals, and their mothers were interviewed (n = 5,914). ST and moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) were estimated by raw accelerometer data in the 30-years follow up. Participants were categorized into tertiles based on their ST (low, medium, high) and MVPA levels (low, medium, high). Cardiovascular risk factors were assessed in the 40-years follow up and included: continuous cardiometabolic score (primary outcome); blood pressure (systolic and diastolic); fat mass index; waist circumference; waist-to-height ratio. Three approaches were used: (1) independent analysis estimates ST and PA effects mutually adjusted; (2) stratified analysis compares ST levels within each PA strata; and (3) joint analysis uses different combinations of ST and MVPA comparing to a single reference group (high MVPA/low ST). Multivariable linear regression analyses were conducted to assess the associations of ST and PA with specific cardiovascular risk factors.

Results: In independent analyses, PA was positively associated with the cardiometabolic score and waist circumference, and negatively associated with fat mass index in crude models; only the association with waist circumference remained significant after adjustment. No associations were found between PA and waist-to-height ratio, systolic or diastolic blood pressure. ST showed no associations with any outcomes. In stratified analyses, there were no associations after adjustment in any of the cardiometabolic variables. In joint analyses, there were no associations between PA, ST, and continuous cardiometabolic score, waist circumference, waist-to-height ratio, or systolic blood pressure. Participants classified in the highest MVPA and highest ST group presented

increased fat mass index (β : 2.67 [0.82; 4.53]) in the fully adjusted model. For diastolic blood pressure, a positive association appeared in intermediate models but did not remain after full adjustment.

Conclusions: Throughout independent, stratified and joint analyses, PA and ST showed weak or inconsistent associations with blood pressure, body composition, and cardiometabolic health.

Keywords sedentary behavior; exercise; cardiovascular disease; cardiovascular risk.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) persist as a primary global health challenge, remaining the leading cause of mortality and imposing substantial social and economic burdens(1). While addressing CVD outcomes is crucial, the prevention and management of cardiovascular risk factors hold equal importance in mitigating the progression of the disease and enhancing population health. Risk factors such as hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity, and smoking have well-documented roles in driving CVD onset, highlighting the urgent need for effective interventions targeting these conditions(2).

Among the modifiable risk factors, physical activity (PA) plays a central role in promoting cardiovascular health. It has been associated with improved blood pressure, lipid profiles, obesity and glucose metabolism, which collectively reduce the overall cardiovascular risk burden(1,3). Conversely, sedentary time (ST), characterized by prolonged periods of low energy expenditure (in a sitting, lying, or reclining position), has emerged as an independent behavior contributor to adverse cardiovascular profiles, exacerbating traditional risk factors and promoting systemic inflammation(4). Despite their recognized importance, the intricate relationship between ST and PA and their cumulative impact on cardiovascular risk factors remain underexplored.

Recent advancements in epidemiological studies have utilized various analytical strategies, including independent, stratified, and joint analyses, to disentangle the complex interplay between ST and PA in relation to cardiovascular health(5–9). Independent analyses evaluate the role of each behavior while adjusting for the other, stratified analyses provide insights into the differential impact of ST across varying PA levels, and joint analyses examine combinations of ST and PA to identify high-risk behavioral patterns. Evidence suggests that while high PA mitigates some of the detrimental effects of ST, it does not entirely offset its negative influence on cardiovascular risk

factors(4,9). Furthermore, individuals with high ST and low PA consistently demonstrate the worst cardiovascular profiles, underscoring the need for integrated interventions.

Despite these findings, most studies have been conducted in high-income countries, often excluding populations in low- and middle-income settings where the burden of cardiovascular risk factors is rapidly rising, and where the epidemiology of ST and PA present many particularities(9). This study aims to fill this gap by investigating the independent, stratified, and joint associations of ST and PA with cardiovascular risk factors in a cohort of adults from Brazil, a middle-income country with unique social and demographic dynamics.

Methods

Study design and participants

In 1982, a total of 7,392 births were registered in the maternity hospitals of Pelotas, Brazil. In summary, all live births from families residing in the urban area of the city were included in the 1982 Pelotas Birth Cohort Study (n = 5,914). The birth cohort was followed up multiple times, specifically in 1982, 1983, 1986, 1995, 1997, 2000, 2001, 2004, 2012, and 2022. For this study, we will use data from the two most recent follow-ups (2012 and 2022). Detailed information about the study methodology has been previously published(10). This study was reported following the guidelines of the STROBE statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (supplementary material)(11). All procedures involving human participants adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Federal University of Pelotas.

Exposure – Physical activity and Sedentary Time measurement

In the 2012 visits, when participants were 30 years of age, ST and PA time were measured using accelerometers (GENEActiv; ActivInsights, Kimbolton, UK) worn on the non-dominant wrist(12). The GENEActiv Accelerometer captures body movements along three axes: vertical (Y), horizontal (X, left-right), and anteroposterior (Z), within an acceleration range of $\pm 8g$, where "g" represents the gravitational unit. The sampling rate was configured to 85.7 Hz.

To enhance feasibility and participant adherence, individuals were instructed to wear the accelerometer continuously (day and night) for 4–7 consecutive days, ensuring at least one weekend day was included. The total number of monitored days varied depending on the clinical visit schedule. Participants attending the clinic on Mondays, Tuesdays, or Wednesdays were monitored until the following Monday, while those visiting on Thursdays, Fridays, or Saturdays were monitored until the subsequent Wednesday. Additional details on the protocol can be found elsewhere(10).

The configuration of the device and data extraction were conducted using the GENEActiv software. Accelerometer data, stored in binary format, were processed and analyzed using the GGIR R package [<http://cran.r-project.org>] (13). The signal processing workflow included several steps: verification of sensor calibration accuracy using local gravity as a reference point; identification of sustained abnormally high values inconsistent with human movement patterns; and detection of non-wear periods. Additionally, the Euclidean Norm Minus One (ENMO) method was applied to calculate the vector magnitude of activity-related acceleration, summarizing the three-dimensional raw data (from the x, y, and z axes) into a single composite signal ($ENMO = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} - 1g$). The data were further simplified by computing average values over 5-second epochs (13)

The summary metrics used in this study included: (1) moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) per day (in minutes – no bouts) and (2) sedentary time per day (in minutes – no bouts). MVPA was defined as periods where ENMO exceeded 100 mg (14). ST was defined as non-bouted intensities lower than 50mg in awake periods (14).

In addition to physical activity objectively measured, self-report leisure-time physical activity (LTPA) was also assessed using a questionnaire that measures the duration and weekly frequency of activities performed during free time at the 30-years follow up. It was based on a list of leisure activities, which was developed from a pilot study that identified the most frequently performed physical activities among young adults (15)

Outcomes

For this study, we considered the following outcomes that were evaluated in the 2022-23 visit, when the participants were 40 years old:

Primary outcome:

1. Continuous cardiometabolic score

The continuous z-score variable was created by summing the z-scores of systolic and diastolic blood pressure, fat mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio. Each component was standardized into a z-score prior to being combined, ensuring that all variables contributed equally to the final score. Higher values of the continuous z-score indicate poorer cardiovascular health(16,17)Detailed information in terms of data collection and operational definition of each component of the cardiometabolic score is presented below as secondary outcomes, since isolated analyses were also performed.

Secondary outcome

2. Fat mass index:

The Fat Mass Index (FMI) was calculated by dividing the total fat mass (in kilograms), measured using Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA), by the square of the individual's height (in meters), following the formula: $FMI = \text{fat mass (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ (18).

3. Waist circumference (cm)

Waist circumference (WC) was measured at the narrowest point of the trunk or midway between the costal margin and the iliac crest(10). The final value was determined by calculating the average of three consecutive measurements to ensure accuracy.

4. Waist-to-height ratio (cm)

The Waist-to-Height Ratio (WHtR) was calculated by dividing waist circumference (in centimeters) by height (in centimeters). This ratio provides an assessment of central adiposity relative to stature(19).

5. Blood pressure:

Diastolic and systolic blood pressure were measured in a steady position using an automatic digital sphygmomanometer, model Omron HEM 705CPINT. The mean of the two measurements (systolic and diastolic) was used in the analysis(10)

Confounders

The following variables measured were considered as potential confounders based on the conceptual directed acyclic graphs: self-reported skin color (white; black; brown, indigenous or Asian; yellow) schooling (in complete years), a socioeconomic status based on an asset index which was developed by the Brazilian Association of Survey Companies (five categories were used); smoking (yes/no); alcohol consumption (yes/no); MVPA or ST (in the independent analyses); medication use as proxy of chronic disease and body mass index (except by self-report skin color collected at birth, all other variables were collected at 30 years-follow up).

Statistical analysis

Descriptive data were expressed as mean and standard deviation or absolute and relative frequencies. Data normality was verified by skewness, kurtosis, and Q-Q plot tests. Multivariable linear regressions were performed to evaluate associations between MVPA and ST with specific cardiovascular risk factors (continuous variable) i.e., blood pressure, fat mass index, waist circumference, waist-to-height ratio and continuous cardiometabolic score.

In addition to crude analyses, we ran three incremental models considering potential confounders defined according to the conceptual-directed acyclic graphs: **Model 2:** adjusted for sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking, alcohol consumption, physical activity, or sedentary time. **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and the outcome at baseline. For stratified analysis, participants were categorized according to their ST (tertile: low, medium and high) and MVPA levels (tertiles: low, medium and high) with one group of PA in each stratum being reference. For

joint analysis, participants were combined across groups of tertile of ST and tertile of PA generating nine groups in total (reference group: low ST + high PA). LTPA, assessed by questionnaire, was divided into three groups: 0 minutes, <150 minutes/week, and ≥ 150 minutes/week. All analyses were performed using Stata v.18.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The significance level was set at 5%.

Results

At 30 years of age, 3701 individuals were examined, representing a follow-up rate of 68.1%. In 2022 (at 40 years of age), 3065 adults were interviewed, representing 52% of the original birth cohort. Table 1 shows the characteristics of the participants included in this study. Most of the individuals interviewed were women ($n = 1,669$), and the majority were White ($n = 2,245$). The average household income was approximately R\$ 6,898.00. Most participants did not report smoking habits ($n = 1,990$), and a large proportion were overweight ($n = 973$; $SD = 37.6$). Only a few individuals reported using medication for blood pressure ($n = 88$), statins ($n = 12$), glycemic control ($n = 13$), or cholesterol ($n = 16$). Regarding the outcomes, the mean (standard deviation) values were as follows: continuous cardiometabolic score -0.04 (3.89), fat mass index 10.5 (4.7) kg/m^2 , waist circumference 92.8 (15.3) cm, waist-to-height ratio 0.55 (0.09), systolic blood pressure 125.4 (16.2) mmHg, and diastolic blood pressure 79.4 (11.1) mmHg. Finally, the mean time spent in MVPA was 117.0 (61.4) minutes per day, and ST was 720.9 (124.7) minutes per day.

Insert table 1 here

Independent Associations of PA, ST with cardiovascular risk factors in adults

Table 2 presents the results of the independent associations between PA, ST with continuous cardiometabolic score, fat mass, index, circumference, waist-to-height ratio, systolic and diastolic blood pressure. There was a positive association between the continuous cardiometabolic score and the highest tertile of MVPA (β : 0.36 [0.00; 0.72]) in model 4. Regarding the fat mass index, in Model 1 (crude), there was a negative association in the highest tertile of PA compared to the lowest tertile (β : -1.44 [-1.98; -0.89]), but not in the fully adjusted model. For waist circumference, there was a positive association in highest tertile of PA (β : 1.77 [0.59; 2.95]) in model 4 (fully adjusted). Conversely, no association was observed between PA and the waist-to-height ratio. For systolic blood pressure, in Model 1 (crude), there was a positive association between the highest tertile of PA compared to the lowest tertile (β : 2.59 [0.79; 4.39]). However, no associations were found in the adjusted models. There was no association between PA and diastolic blood pressure. Regarding ST, no associations were identified with any of the previously mentioned variables.

Insert table 2 here

Stratified Associations of PA, ST with cardiovascular risk factors in adults

Figure 2 presents the results of the stratified associations between PA, ST with continuous cardiometabolic score (panel A), fat mass, index (panel B), waist circumference (panel C), waist-to-height ratio (panel D), systolic (panel E) and diastolic blood pressure (panel F). There were associations between continuous cardiometabolic score, fat mass index, circumference and waist-to-height ratio (supplementary table 1). However, for systolic blood pressure, a positive association was observed between the medium MVPA and High ST (β : 4.37 [0.67; 8.08]) in the crude model

only, but not in the adjusted models. For diastolic blood pressure, a positive association was found between the medium MVPA and the High ST (β : 2.53 [0.00; 5.07]) in the crude model only, but not in the adjusted models.

Insert figure 2 here

Joint Associations of PA, ST with cardiovascular risk factors in adults

Figure 3 presents the results of the joint associations between PA, ST with continuous cardiometabolic score (panel A), fat mass, index (panel B), waist circumference (panel C), waist-to-height ratio (panel D), systolic (panel E) and diastolic blood pressure (panel F). There were no associations between PA, ST, and continuous cardiometabolic score, waist circumference and waist-to-height ratio. Participants classified in the high MVPA and high ST group presented increased fat mass index (β : 2.67 [0.82; 4.53]) in the fully adjusted model (Model 4). Additionally, there was a positive association in the medium MVPA and high ST group (β : 2.44 [0.10; 4.79]) and in the low MVPA and high ST group (β : 2.52 [0.69; 4.35]) in Model 3 (supplementary table 2), but these did not persist after full adjustment. There was no association between PA, ST, and systolic blood pressure in any model. However, for diastolic blood pressure, there was a positive association in Models 2 and 3 (β : 2.04 [0.01; 4.09]) in the medium MVPA and high ST group (Supplementary Table X, but not in the fully adjusted model (Model 4) (Figure 3).

Insert figure 3 here

Supplementary Analyses – Independent, stratified and joint associations of LTPA and ST with cardiovascular risk factors in adults

The associations between LTPA and ST followed similar patterns to those previously observed with accelerometer-based measures. Independent analyses showed associations for PA but not for ST. Stratified analyses indicated variations depending on ST levels within PA strata, while joint analyses revealed no significant interactions between the two behaviors.

Discussion

Our main findings indicated that: **1) Independent analysis:** higher levels of PA were positively associated with the continuous cardiometabolic score and waist circumference in the fully adjusted models; **2)** a negative association was observed between PA and fat mass index in the crude model, but not after adjustment. **3)** Additionally, PA was positively associated with systolic blood pressure in the crude model only. No associations were found between PA and diastolic blood pressure or waist-to-height ratio. **4)** ST showed no associations with any of the outcomes. **5) Stratified analyses:** significant associations were found between PA, ST, and body composition outcomes (both positively and negatively). **6)** For blood pressure, positive associations were observed in the crude model between medium PA combined with high ST and both systolic and diastolic blood pressure, but these associations did not remain after adjustment. **7) Joint analysis:** no significant findings were observed for the continuous cardiometabolic score, waist circumference, or waist-to-height ratio. However, a positive association was identified between fat mass index and the combination of high PA and high ST in the fully adjusted model. **8)** No associations were found for systolic blood pressure. **9)** For diastolic blood pressure, a positive association appeared in partially adjusted models for the medium PA and high ST group, but it did not persist after full adjustment.

The associations between PA and body composition observed in this study align with existing literature, particularly regarding the negative association between higher PA levels and fat mass index(20). This reinforces the well-documented role of regular PA in reducing adiposity and improving body composition, likely through mechanisms such as enhanced energy expenditure, improved lipid metabolism, and reduced systemic inflammation(21). However, the unexpected positive associations with waist circumference and the continuous cardiometabolic score diverge from most findings, which typically report protective effects of PA on these outcomes(22). These contradictory results may suggest that while PA contributes to overall reductions in fat mass, its effect on central adiposity and composite cardiometabolic risk might be more nuanced, possibly influenced by other factors such as visceral fat distribution or the predominance of certain activity types. Interestingly, ST showed no independent association with any body composition or cardiometabolic outcome, which contrasts with a consistent body of evidence linking prolonged ST to adverse metabolic profiles, including increased fat mass, abdominal obesity, and poorer cardiometabolic health (23)

In the analysis of blood pressure, the independent associations between PA and systolic and diastolic outcomes revealed patterns that partially diverge from the literature(24). While PA is widely recognized as beneficial for blood pressure control due to its effects on vascular function, autonomic regulation, and endothelial health(24), no significant association was observed between blood pressure and either PA and ST, finding may reflect the complex and sometimes bidirectional relationship between PA and blood pressure, where factors like exercise intensity, type, and frequency may produce heterogeneous effects. Additionally, no associations were detected between ST and blood pressure, despite prior studies reporting consistent links between higher ST

and increased risk of hypertension(25), possibly due to hemodynamic changes and impaired vascular function induced by prolonged sitting.

The stratified analysis examining combinations of PA and ST levels in relation to blood pressure provided further insights, although also marked by unexpected findings. Contrary to the anticipated mitigating effect of PA on the adverse impact of high ST, the medium PA and high ST group demonstrated a positive association with both systolic and diastolic blood pressure in the crude model. Nevertheless, these associations did not remain significant after full adjustment. This lack of persistence suggests that the interplay between PA and ST may not follow a simple additive or compensatory pattern, highlighting the need for more granular analysis of activity intensity and sedentary behavior characteristics, such as breaks in sitting time.

The joint association analyses between PA, ST, and body composition outcomes provided additional complexity. Specifically, the positive association found between fat mass index and the high PA and high ST group was contrary to expectations and to previous literature suggesting that higher PA levels are protective against fat accumulation(26,27). This finding may reflect the notion that high ST could counteract the beneficial effects of PA, especially when total daily sedentary time dominates the activity profile. Furthermore, no significant associations were observed between joint PA/ST groups and other body composition measures or the cardiometabolic score, reinforcing the hypothesis that the impact of these behaviors on health outcomes may depend on more than just their cumulative volume—factors like the context, pattern, and intensity likely play critical roles.

Similarly, the joint associations with blood pressure outcomes did not reveal significant findings for systolic blood pressure, diverging from previous evidence that highlights worse

cardiovascular profiles in groups combining low PA and high ST(1). This absence of clear associations may underscore the complex physiological mechanisms governing blood pressure regulation, which could be influenced by a multitude of factors beyond PA and ST. For diastolic blood pressure, a transient positive association was noted in the medium PA and high ST group in partially adjusted models but disappeared after full adjustment, suggesting that confounding factors may explain this initial association rather than a true biological effect.

The absence of significant associations in our study may be attributed to several factors. First, the relationship between PA, ST, and health outcomes may not follow a linear pattern, making it difficult to detect clear associations. Variability in PA intensity and type, as well as differences in ST duration and intensity, could influence results in ways not fully captured in our analysis. Additionally, unmeasured confounders such as diet, stress, and genetic predispositions may have played a stronger role in shaping blood pressure, body composition, and cardiometabolic outcomes than PA and ST alone. The complexity of PA-ST interactions, particularly when considering individual baseline fitness or health status, further complicates the identification of straightforward associations. Moreover, the relatively young age of our sample (around 40 years) may explain the absence of associations, as the impact of PA and ST on cardiovascular and metabolic health tends to become more pronounced with aging. Notably, accelerometers are not capable of distinguishing between physical activity domains. As such, the physical activity paradox may be at play — that is, work-related physical activity might be contributing to adverse health effects, such as elevated blood pressure. In older populations, prolonged exposure to unhealthy behaviors and age-related physiological changes increases the likelihood of detecting such associations, whereas in middle-aged adults, these effects may still be developing. Finally, methodological aspects, including the specific measures used for body composition and

cardiometabolic scores, as well as potential limitations in the variability of PA and ST within our sample, may have contributed to the null findings.

This study has strengths and limitations. As strengths, this study benefits from being part of a birth cohort with over 40 years of follow-up, providing a unique opportunity to examine long-term health outcomes. Although the follow-up period in this analysis was 10 years, it still allowed for meaningful observations of the associations of PA and ST on health outcomes. PA and ST were objectively measured using accelerometry, offering more precise and reliable data compared to self-reported measures. Additionally, the analyses accounted for a range of potential confounders, enhancing the robustness of the results and reducing the likelihood of bias. Despite the study's strengths, several limitations must be considered. The long interval between the follow-ups may have made it more challenging to capture associations between PA, ST, and outcomes due to changes in participants' health, lifestyle, or behavior over time. Furthermore, while accelerometry provides accurate measurements of PA, it does not capture all aspects of PA, such as the type of activity in detail (e.g., strength or aerobic) and the domain of practice (leisure, work and transportation). Also, the potential for residual confounding exists, as other unmeasured factors (such as diet, sleep patterns, or genetic predisposition) may have influenced the outcomes. Finally, the generalizability of the findings may be limited by the specific cohort studied, as it may not fully represent other populations with different socio-demographic characteristics.

Conclusion

Based on our findings, we conclude that the independent, stratified, and joint associations between PA, ST, and health outcomes such as blood pressure, body composition, and the cardiometabolic score were generally weak or inconsistent. Although crude models suggested

some associations between PA, ST, and blood pressure or body composition, these associations did not persist after adjustment for potential confounders. In particular, the high PA and high ST group showed unexpected positive associations with fat mass index and diastolic blood pressure, highlighting the complex interplay between PA and ST that may require further investigation. Our findings indicate that although PA and ST are relevant to health outcomes, their associations appear to be influenced by multiple contextual and behavioral factors, highlighting the need for more nuanced and integrative approaches to understand their interplay within broader lifestyle patterns.

References

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Feb 20;149(8).
2. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1223–49.
3. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, et al. The Scientific Foundation for the *Physical Activity Guidelines for Americans*, 2nd Edition. *J Phys Act Health*. 2019 Jan;16(1):1–11.
4. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019 Aug 21;14570.
5. Sieverdes JC, Sui X, Lee D chul, Lee IM, Hooker SP, Blair SN. Independent and joint associations of physical activity and fitness on stroke in men. *Physician and Sportsmedicine*. 2011;39(2):119–26.
6. Zhou W, Yan W, Wang T, Zhu LJ, Xu Y, Zhao J, et al. Independent and joint association of physical activity and sedentary behavior on all-cause mortality. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2021;134(23):2857–64. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85122081019&doi=10.1097%2FCM9.0000000000001730&partnerID=40&md5=2d3b6b783ffff7b05abd8771a42f1a7f>
7. Ekelund U, Tarp J, Fagerland MW, Johannessen JS, Hansen BH, Jefferis BJ, et al. Joint associations of accelerometer-measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: a harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. *Br J Sports Med* [Internet]. 2020 Dec;54(24):1499–506. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2020-103270>

8. Chastin S, McGregor D, Palarea-Albaladejo J, Diaz KM, Hagströmer M, Hallal PC, et al. Joint association between accelerometry-measured daily combination of time spent in physical activity, sedentary behaviour and sleep and all-cause mortality: A pooled analysis of six prospective cohorts using compositional analysis. *Br J Sports Med*. 2021;1–10.
9. Lucena Alves CP de, Leão OA de A, Delpino FM, Mielke GI, Ekelund U, Costa EC, et al. Independent, Stratified, and Joint Associations of Sedentary Time and Physical Activity With Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Phys Act Health*. 2024 Oct 1;21(10):980–9.
10. Horta BL, Gigante DP, Goncalves H, dos Santos Motta J, Loret de Mola C, Oliveira IO, et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015 Apr 1;44(2):441–441e.
11. Elm E Von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement : guidelines for reporting observational studies. 2008;61:344–9.
12. Rowlands A V., Mirkes EM, Yates T, Clemes S, Davies M, Khunti K, et al. Accelerometer-assessed physical activity in epidemiology: Are monitors equivalent? *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(2):257–65.
13. Rowlands A V., Yates T, Davies M, Khunti K, Edwardson CL. Raw Accelerometer Data Analysis with GGIR R-package: Does Accelerometer Brand Matter? *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(10):1935–41.
14. HILDEBRAND M, VAN HEES VT, HANSEN BH, EKELUND U. Age Group Comparability of Raw Accelerometer Output from Wrist- and Hip-Worn Monitors. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 Sep;46(9):1816–24.
15. Hallal PC, Victora CG. RELIABILITY AND VALIDITY OF THE INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Mar;36(3):556.
16. Anderssen SA, Cooper AR, Riddoch C, Sardinha LB, Harro M, Brage S, et al. Low cardiorespiratory fitness is a strong predictor for clustering of cardiovascular disease risk factors in children independent of country, age and sex. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007 Aug 28;14(4):526–31.
17. Ruíz-Fernández NA, Leal U, Espinoza M. Comparison of scores for the classification of cardiometabolic risk in adult patients enrolled in a Venezuelan program for chronic non-communicable diseases: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2020 Feb;138(1):69–78.
18. VanItallie T, Yang M, Heymsfield S, Funk R, Boileau R. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1990 Dec;52(6):953–9.
19. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2012 Mar 23;13(3):275–86.
20. Bradbury KE, Guo W, Cairns BJ, Armstrong MEG, Key TJ. Association between physical activity and body fat percentage, with adjustment for BMI: a large cross-sectional analysis of UK Biobank. *BMJ Open*. 2017 Mar 24;7(3):e011843.
21. Park YM, Myers M, Vieira-Potter VJ. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction: role of exercise. *Mo Med*. 2014;111(1):65–72.

22. Waller K, Kaprio J, Kujala UM. Associations between long-term physical activity, waist circumference and weight gain: a 30-year longitudinal twin study. *Int J Obes*. 2008 Feb 24;32(2):353–61.
23. Staiano AE, Martin CK, Champagne CM, Rood JC, Katzmarzyk PT. Sedentary time, physical activity, and adiposity in a longitudinal cohort of nonobese young adults. *Am J Clin Nutr*. 2018 Nov;108(5):946–52.
24. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure–Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):667–75.
25. Diaz KM, Howard VJ, Hutto B, Colabianchi N, Vena JE, Safford MM, et al. Patterns of Sedentary Behavior and Mortality in U.S. Middle-Aged and Older Adults. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):465–75.
26. Kwon S, Wehrmeister FC, Gonçalves H, da Silva BGC, Menezes AMB. The Joint Associations of Physical Activity and Sedentary Behaviors on Adiposity during Adolescence: The 1993 Pelotas (Brazil) Cohort Study. *Children*. 2023 Jan 31;10(2):265.
27. Celis-Morales CA, Lyall DM, Bailey MES, Petermann-Rocha F, Anderson J, Ward J, et al. The Combination of Physical Activity and Sedentary Behaviors Modifies the Genetic Predisposition to Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Apr;27(4):653–61.

Table 1. Characteristics of the participants - Data from “Pelotas Birth Cohort 1982” (Pelotas, Brazil)

Characteristics	Whole Sample	Analytical sample
Sex		
Males	3037 (51.4)	1396 (45.5)
Females	2876 (48.6)	1669 (54.4)
Skin Color		
White	2817 (76.1)	2245 (73.2)
Others	884 (23.9)	820 (26.8)
Economic status (reais)	3388.0 (4296.9)	6898.0 (14296.4)
Smoking		
Yes	1511 (41.4)	1014 (33.7)
No	2139 (58.6)	1990 (66.2)
Body mass index		
Underweight	71 (2.0)	21 (0.8)
Normal weight	1428 (40.4)	693 (26.7)
Overweight	1224 (34.6)	973 (37.6)
Obesity	811 (22.9)	901 (34.8)
Medication use		
Blood pressure		
Yes	88 (2.34)	
No	3613 (97.6)	
Statins		
Yes	12 (0.4)	
No	3689 (99.6)	
Glycemia		
Yes	13 (0.4)	
No	3688 (99.6)	
Cholesterol		
Yes	16 (0.5)	
No	3685 (99.5)	
Continuous cardiometabolic score	-0.24 (3.64)	-0.04 (3.89)
Fat mass index (kg m²)	14.6 (6.8)	10.5 (4.7)
Waist circumference (cm)	84.8 (12.6)	92.8 (15.3)
Waist-to-height ratio (cm)	0.50 (0.07)	0.55 (0.09)

Systolic blood pressure (mmHg)	121.1 (13.8)	125.4 (16.2)
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.3 (9.3)	79.4 (11.1)
MVPA (min/week)	145.3 (63.0)	117.0 (61.4)
Sedentary time (min/week)	658.6 (111.0)	720.9 (124.7)

Note.: The data are presented as absolute and relative frequencies for categorical variables, and as mean and standard deviation for continuous variables.

Table 2. Independent associations of physical activity, sedentary time with cardiovascular risk factors in adults

Continuous cardiometabolic score						
Physical Activity				Sedentary time		
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.08 (-0.53; 0.36)	-0.09 (-0.55; 0.35)	Ref	-0.00 (-0.45; 0.44)	0.30 (-0.15; 0.75)
Model 2	Ref	-0.01 (-0.47; 0.45)	-0.06 (-0.59; 0.46)	Ref	0.07 (-0.41; 0.55)	0.37 (-0.17; 0.92)
Model 3	Ref	0.02 (-0.43; 0.49)	-0.00 (-0.53; 0.52)	Ref	0.06 (-0.42; 0.54)	0.35 (-0.19; 0.90)
Model 4	Ref	0.07 (-0.24; 0.38)	0.36 (0.00; 0.72)	Ref	-0.32 (-0.70; 0.04)	-0.40 (-0.99; 0.17)
Fat mass index (kg m2)						
Physical Activity				Sedentary time		
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.33 (-0.88; 0.20)	-1.44 (-1.98; -.89)	Ref	0.03 (-0.51; 0.58)	0.24 (-0.31; 0.80)
Model 2	Ref	-0.00 (-0.51; .051)	-0.40 (-0.98; 0.17)	Ref	-0.01 (-0.54; 0.52)	0.30 (-0.29; 0.90)
Model 3	Ref	0.03 (-0.48; 0.54)	-0.35 (-0.93; 0.23)	Ref	-0.00 (-0.53; 0.52)	0.31 (-0.28; 0.91)
Model 4	Ref	0.22 (-0.07; 0.52)	0.43 (0.09; 0.77)	Ref	-0.43 (-0.78; -0.07)	-0.63 (-1.18; -0.08)
Waist circumference (cm)						
Physical Activity				Sedentary time		
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.23 (-1.47; 1.93)	0.93 (-0.79; 2.65)	Ref	0.09 (-1.61; 1.79)	1.32 (-0.39; 3.05)
Model 2	Ref	0.37 (-1.37; 2.12)	0.34 (-1.63; 2.32)	Ref	0.48 (-1.34; 2.31)	1.67 (-0.37; 3.72)
Model 3	Ref	0.45 (-1.28; 2.20)	0.55 (-1.42; 2.54)	Ref	0.48 (-1.34; 2.31)	1.68 (-0.37; 3.73)
Model 4	Ref	0.38 (-0.65; 1.42)	1.77 (0.59; 2.95)	Ref	-1.13 (-2.38; 0.11)	-1.55 (-3.47; 0.36)
Waist-to-height ratio (cm)						
Physical Activity				Sedentary time		
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	0.00 (-0.00; 0.01)
Model 2	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.02)
Model 3	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.02)
Model 4	Ref	0.00 (-0.00; 0.00)	0.01 (0.00; 0.01)	Ref	-0.00 (-0.01; -0.00)	-0.01 (-0.02; 0.00)
Systolic blood pressure						
Physical Activity				Sedentary time		
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.69 (-1.09; 2.47)	2.59 (0.79; 4.39)	Ref	0.11 (-1.67; 1.90)	0.92 (-0.87; 2.73)
Model 2	Ref	0.43 (-1.35; 2.22)	0.75 (-1.27; 2.78)	Ref	0.39 (-1.47; 2.26)	0.80 (-1.29; 2.90)
Model 3	Ref	0.52 (-1.25; 2.30)	0.97 (-1.04; 2.99)	Ref	0.32 (-1.53; 2.19)	0.75 (-1.33; 2.84)
Model 4	Ref	0.45 (-1.10; 2.00)	1.45 (-0.30; 3.22)	Ref	-0.78 (-2.66; 1.08)	-0.80 (-3.68; 2.06)
Diastolic blood pressure						
Physical Activity				Sedentary time		
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	Medium ST	High ST

Model 1	Ref	-0.40 (-1.64; 0.82)	-0.14 (-1.38; 1.10)	Ref	0.04 (-1.19; 1.27)	0.98 (-.26; 2.22)
Model 2	Ref	-0.46 (-1.73; 0.80)	-0.77 (-2.21; 0.66)	Ref	-0.05 (-1.37; 1.27)	0.58 (-0.90; 2.07)
Model 3	Ref	-0.39 (-1.66; 0.87)	-0.62 (-2.05; 0.81)	Ref	-0.08 (-1.41; 1.23)	0.54 (-0.94; 2.03)
Model 4	Ref	0.04 (-1.05; 1.14)	0.44 (-0.80; 1.69)	Ref	-0.67 (-1.99; 0.64)	-0.51 (-2.54; 1.50)

Model 1: Crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking, alcohol consumption, physical activity, or sedentary time. **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and outcome at baseline

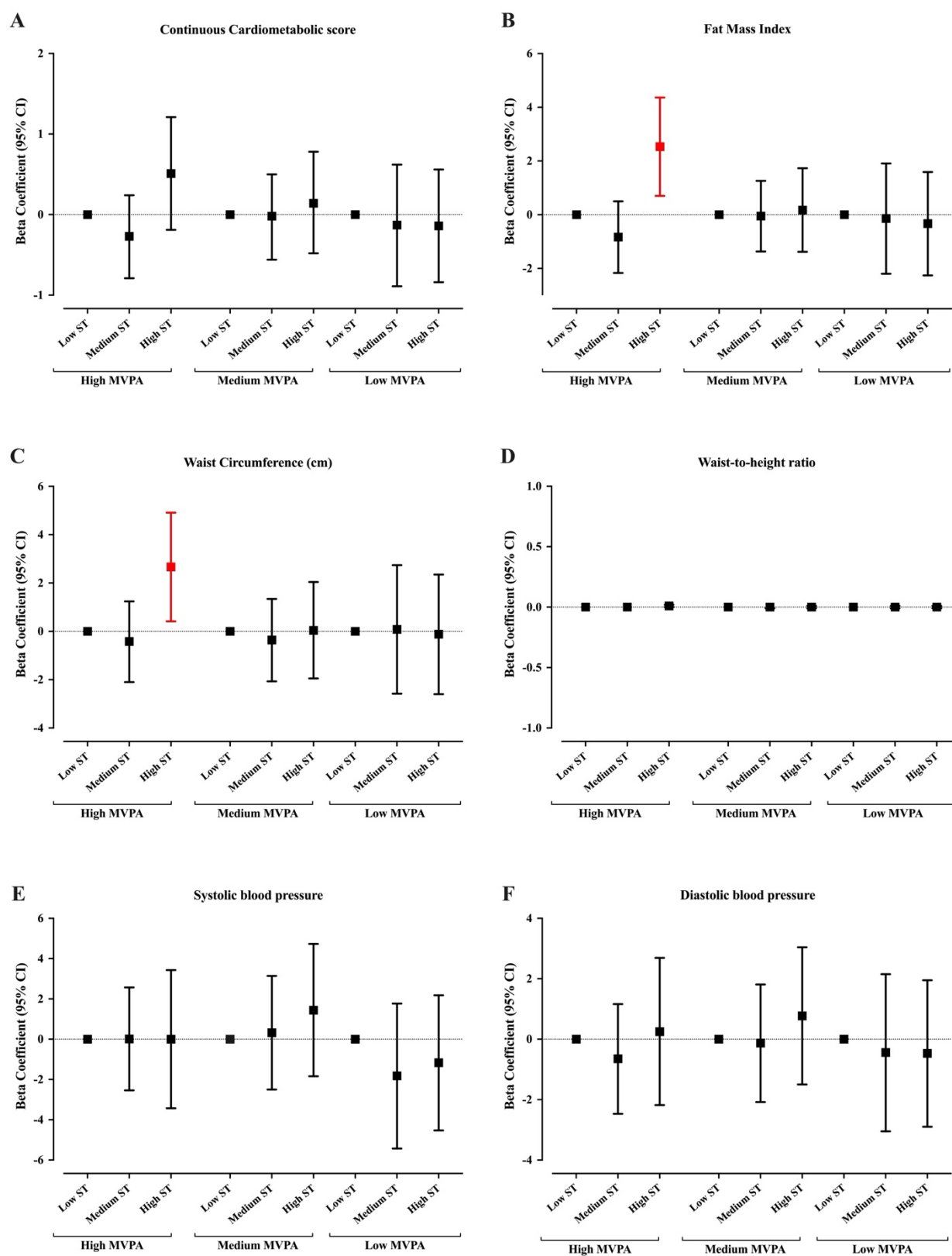
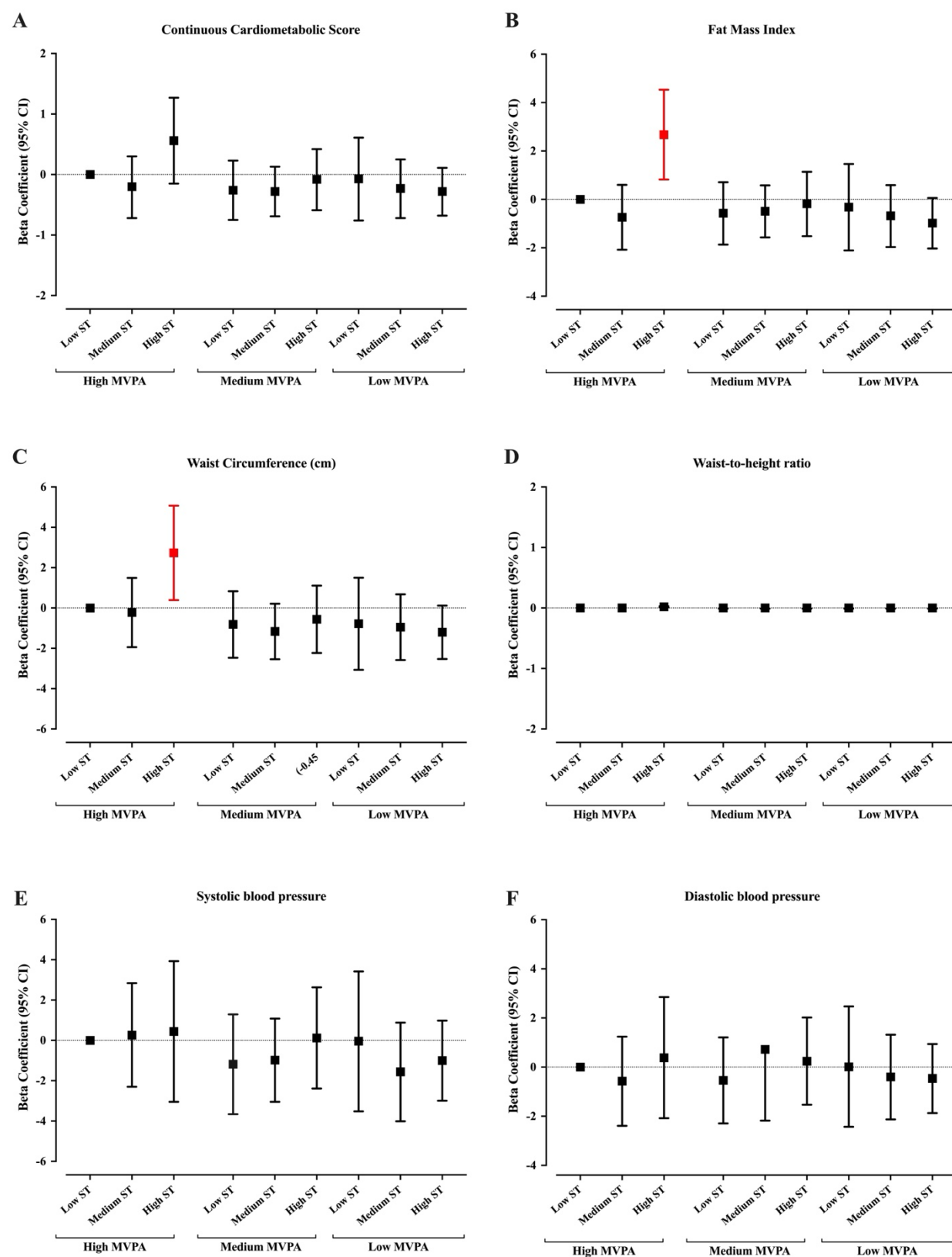
Figure 2. Stratified associations of sedentary time, physical activity and cardiovascular risk factors

Figure 3. Joint associations of sedentary time, physical activity and cardiovascular risk facto

Supplementary table 1. Stratified associations of physical activity, sedentary time with cardiovascular risk factors in adults

Continuous cardiometabolic score									
High MVPA				Medium MVPA				Low MVPA	
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.05 (-0.76; 0.65)	0.33 (-0.64; 1.31)	Ref	-0.01 (-0.81; 0.78)	0.35 (-0.56; 1.28)	Ref	0.20 (-.95; 1.36)	0.43 (-.63; 1.51)
Model 2	Ref	-0.00 (-0.73; 0.72)	0.32 (-0.68; 1.32)	Ref	0.27 (-0.51; 1.07)	0.70 (-0.23; 1.64)	Ref	0.36 (-.80; 1.53)	0.62 (-0.47; 1.71)
Model 3	Ref	-0.06 (-0.80; 0.66)	0.26 (-0.72; 1.25)	Ref	0.33 (-0.46; 1.13)	0.80 (-0.14; 1.74)	Ref	0.44 (-0.71; 1.61)	0.70 (-0.38; 1.79)
Model 4	Ref	-0.27 (-0.79; 0.24)	0.51 (-0.19; 1.21)	Ref	-0.02 (-0.56; 0.50)	0.14 (-0.48; 0.78)	Ref	-0.13 (-0.89; 0.62)	-0.14 (-0.84; 0.56)
Fat mass index (kg m2)									
High MVPA				Medium MVPA				Low MVPA	
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-1.81 (-4.14; 0.50)	0.70 (-2.49; 3.90)	Ref	-0.95 (-3.48; 1.57)	-1.41 (-4.32; 1.50)	Ref	0.47 (-3.17; 4.13)	0.16 (-3.21; 3.54)
Model 2	Ref	-0.50 (-2.79; 1.79)	1.62 (-1.53; 4.78)	Ref	0.34 (-2.05; 2.74)	1.55 (-1.28; 4.38)	Ref	0.97 (-2.64; 4.59)	1.45 (-1.92; 4.84)
Model 3	Ref	-0.43 (-2.73; 1.85)	1.75 (-1.35; 4.86)	Ref	0.49 (-1.90; 2.90)	1.75 (-1.08; 4.58)	Ref	1.28 (-2.34; 4.91)	1.76 (-1.62; 5.15)
Model 4	Ref	-0.83 (-2.17; 0.50)	2.53 (0.70; 4.36)	Ref	-0.05 (-1.37; 1.26)	0.17 (-1.38; 1.73)	Ref	-0.14 (-2.20; 1.91)	-0.33 (-2.26; 1.59)
Waist circumference (cm)									
High MVPA				Medium MVPA				Low MVPA	
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	1.02 (-1.68; 3.73)	1.74 (-1.96; 5.44)	Ref	-0.27 (-3.29; 2.73)	2.50 (-0.93; 5.94)	Ref	2.41 (-1.96; 6.79)	3.32 (-0.71; 7.36)
Model 2	Ref	0.22 (-2.53; 2.99)	0.91 (-2.84; 4.67)	Ref	-0.00 (-2.99; 2.98)	2.19 (-1.32; 5.71)	Ref	2.90 (-1.48; 7.28)	3.48 (-0.59; 7.56)
Model 3	Ref	0.21 (-2.55; 2.98)	0.99 (-2.72; 4.71)	Ref	0.35 (-2.64; 3.35)	2.79 (-0.71; 6.30)	Ref	3.29 (-1.09; 7.68)	3.72 (-0.35; 7.80)
Model 4	Ref	-0.42 (-2.10; 1.24)	2.66 (0.41; 4.91)	Ref	-0.36 (-2.07; 1.34)	0.04 (-1.95; 2.04)	Ref	0.08 (-2.58; 2.74)	-0.12 (-2.60; 2.35)
Waist-to-height ratio (cm)									
High MVPA				Medium MVPA				Low MVPA	
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.00 (-0.01; .001)	0.00 (-0.02; 0.02)	Ref	-0.00 (0-.02; 0.00)	-0.00 (-0.02; 0.01)	Ref	0.00 (-0.01; 0.03)	0.01 (-0.01; 0.03)
Model 2	Ref	0.00 (-0.01; 0.01)	0.00 (-0.01; 0.02)	Ref	-0.00 (-0.02; 0.01)	0.00 (-0.01; 0.02)	Ref	0.01 (-0.00; 0.04)	0.02 (-0.00; 0.04)
Model 3	Ref	0.00 (-0.01; .001)	0.00 (-0.01; .002)	Ref	-0.00 (-0.01; 0.01)	0.01 (-0.00; 0.03)	Ref	0.01 (-0.00; 0.04)	0.02 (-0.00; 0.04)
Model 4	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	0.01 (0.00; 0.02)	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	-0.00 (-0.01; 0.01)	Ref	0.00 (-0.01; 0.01)	-0.00 (-0.01; 0.01)

Systolic blood pressure									
High MVPA				Medium MVPA				Low MVPA	
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	2.56 (-0.31; 5.44)	1.91 (-2.01; 5.85)	Ref	1.34 (-1.90; 4.58)	4.37 (0.67; 8.08)	Ref	-0.29 (-4.71; 4.12)	1.31 (-2.77; 5.39)
Model 2	Ref	1.14 (-1.73; 4.01)	0.64 (-3.26; 4.55)	Ref	0.99 (-2.17; 4.15)	2.41 (-1.29; 6.13)	Ref	-0.45 (-4.72; 3.82)	0.14 (-3.83; 4.12)
Model 3	Ref	0.80 (-2.08; 3.70)	0.11 (-3.76; 4.00)	Ref	1.22 (-1.93; 4.38)	2.82 (-0.86; 6.51)	Ref	-0.37 (-4.64; 3.90)	0.30 (-3.67; 4.28)
Model 4	Ref	0.01 (-2.54; 2.57)	-0.00 (-3.43; 3.43)	Ref	0.32 (-2.50; 3.14)	1.44 (-1.84; 4.73)	Ref	-1.82 (-5.43; 1.77)	-1.17 (-4.53; 2.18)
Diastolic blood pressure									
High MVPA				Medium MVPA				Low MVPA	
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.66 (-1.34; 2.67)	0.96 (-1.77; 3.70)	Ref	0.12 (-2.09; 2.35)	2.53 (0.00; 5.07)	Ref	-0.49 (-3.56; 2.56)	-0.25 (-3.08; 2.58)
Model 2	Ref	0.36 (-1.69; 2.43)	0.69 (-2.11; 3.50)	Ref	0.26 (-1.95; 2.47)	2.11 (-0.48; 4.71)	Ref	-0.06 (-3.13; 2.99)	-0.17 (-3.02; 2.67)
Model 3	Ref	0.23 (-1.84; 2.31)	0.38 (-2.40; 3.16)	Ref	0.43 (-1.77; 2.64)	2.41 (-0.17; 4.99)	Ref	-0.14 (-3.21; 2.91)	-0.23 (-3.08; 2.61)
Model 4	Ref	-0.65 (-2.47; 1.16)	0.25 (-2.18; 2.69)	Ref	-0.13 (-2.08; 1.81)	0.77 (-1.50; 3.04)	Ref	-0.44 (-3.05; 2.15)	-0.47 (-2.90; 1.95)

Model 1: Crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking and alcohol consumption; **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and outcome at baseline

Systolic blood pressure									
High MVPA			Medium MVPA			Low MVPA			
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	2.56 (-0.48; 5.61)	1.91 (-2.24; 6.08)	-2.83 (-5.78; .10)	-1.49 (-3.92; 0.92)	1.53 (-1.41; 4.49)	-2.45 (-6.54; 1.63)	-2.75 (-5.59; .08)	-1.14 (-3.42; 1.13)
Model 2	Ref	1.08 (-1.87; 4.05)	0.29 (-3.73; 4.33)	-0.61 (-3.47; 2.24)	0.12 (-2.24; 2.48)	1.52 (-1.37; 4.41)	-0.19 (-4.19; 3.79)	-0.20 (-3.01; 2.61)	0.43 (-1.84; 2.71)
Model 3	Ref	0.91 (-2.04; 3.87)	0.29 (-3.72; 4.31)	-0.84 (-3.69; 2.00)	-0.03 (-2.39; 2.32)	1.39 (-1.48; 4.28)	-0.36 (-4.35; 3.62)	-0.46 (-3.26; 2.34)	0.15 (-2.11; 2.43)
Model 4	Ref	0.26 (-2.30; 2.84)	0.44 (-3.05; 3.93)	-1.18 (-3.66; 1.29)	-0.98 (-3.05; 1.08)	0.12 (-2.39; 2.63)	-0.04 (-3.52; 3.42)	-1.56 (-4.01; 0.88)	-1.00 (-2.99; 0.98)
Diastolic blood pressure									
High MVPA			Medium MVPA			Low MVPA			
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.66 (-1.44; 2.76)	0.96 (-1.91; 3.84)	-0.71 (-2.75; 1.31)	-0.58 (-2.26; 1.08)	1.82 (-0.22; 3.86)	0.70 (-2.12; 3.52)	0.20 (-1.75; 2.16)	0.45 (-1.12; 2.02)
Model 2	Ref	0.34 (-1.76; 2.44)	0.44 (-2.42; 3.31)	0.13 (-1.89; 2.16)	0.18 (-1.49; 1.87)	2.13 (0.07; 4.18)	1.39 (-1.44; 4.23)	1.40 (-0.59; 3.40)	1.35 (-0.25; 2.97)
Model 3	Ref	0.23 (-1.86; 2.34)	0.44 (-2.41; 3.29)	-0.02 (-2.05; 1.99)	0.09 (-1.57; 1.77)	2.04 (0.01; 4.09)	1.31 (-1.51; 4.15)	1.21 (-0.77; 3.21)	1.17 (-0.44; 2.78)
Model 4	Ref	-0.57 (-2.39; 1.24)	0.38 (-2.08; 2.85)	-0.54 (-2.29; 1.21)	0.72 (-2.18; 0.73)	0.24 (-1.53; 2.02)	0.01 (-2.43; 2.47)	-0.40 (-2.13; 1.32)	-0.46 (-1.87; 0.94)

Model 1: Crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking and alcohol consumption; **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and outcome at baseline

Supplementary table 3. Independent associations of physical activity, sedentary time with cardiovascular risk factors in adults

Continuous cardiometabolic score						
Physical Activity				Sedentary time		
	0 minutes PA	<150 minutes PA	> 150 minutes PA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.12 (-0.55; 0.30)	-0.43 (-0.82; -0.04)	Ref	-0.00 (-0.45; 0.44)	0.30 (-0.15; 0.75)
Model 2	Ref	0.03 (-0.45; 0.51)	-0.39 (-0.84; 0.06)	Ref	0.07 (-0.41; 0.55)	0.37 (-0.17; 0.92)
Model 3	Ref	0.02 (-0.45; 0.51)	-0.40 (-0.86; 0.05)	Ref	0.06 (-0.42; 0.54)	0.35 (-0.19; 0.90)
Model 4	Ref	0.31 (-0.01; 0.63)	0.04 (-0.26; 0.35)	Ref	-0.32 (-0.70; 0.04)	-0.40 (-0.99; 0.17)
Fat mass index (kg m2)						
Physical Activity				Sedentary time		
	0 minutes PA	<150 minutes PA	> 150 minutes PA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-1.23 (-1.75; -0.72)	-1.88 (-2.35; -1.41)	Ref	0.03 (-0.51; 0.58)	0.24 (-0.31; 0.80)
Model 2	Ref	-0.05 (-0.58; 0.48)	-0.75 (-1.25; -0.24)	Ref	-0.01 (-0.54; 0.52)	0.30 (-0.29; 0.90)
Model 3	Ref	-0.04 (-0.57; 0.48)	-0.74 (-1.24; -0.23)	Ref	-0.00 (-0.53; 0.52)	0.31 (-0.28; 0.91)
Model 4	Ref	0.23 (-0.07; 0.54)	-0.01 (-0.30; 0.28)	Ref	-0.43 (-0.78; -0.07)	-0.63 (-1.18; -0.08)
Waist circumference (cm)						
Physical Activity				Sedentary time		
	0 minutes PA	<150 minutes PA	> 150 minutes PA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.70 (-0.91; 2.32)	-0.61 (-2.09; 0.86)	Ref	0.09 (-1.61; 1.79)	1.32 (-0.39; 3.05)
Model 2	Ref	-0.39 (-2.21; 1.43)	-2.14 (-3.87; -0.41)	Ref	0.48 (-1.34; 2.31)	1.67 (-0.37; 3.72)
Model 3	Ref	-0.32 (-2.14; 1.50)	-2.12 (-3.84; -0.39)	Ref	0.48 (-1.34; 2.31)	1.68 (-0.37; 3.73)
Model 4	Ref	0.80 (-0.28; 1.89)	0.03 (-1.00; 1.06)	Ref	-1.13 (-2.38; 0.11)	-1.55 (-3.47; 0.36)
Waist-to-height ratio (cm)						
Physical Activity				Sedentary time		
	0 minutes PA	<150 minutes PA	> 150 minutes PA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.01 (-0.01; -0.00)	-0.01 (-0.02; -0.01)	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	0.00 (-0.00; 0.01)
Model 2	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	-0.01 (-0.02; -0.00)	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.02)
Model 3	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	-0.01 (-0.02; -0.00)	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.02)
Model 4	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	-0.00 (-0.00; 0.00)	Ref	-0.00 (-0.01; -0.00)	-0.01 (-0.02; 0.00)
Systolic blood pressure						
Physical Activity				Sedentary time		
	0 minutes PA	<150 minutes PA	> 150 minutes PA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	1.88 (.19; 3.56)	2.81 (1.27; 4.35)	Ref	0.11 (-1.67; 1.90)	0.92 (-0.87; 2.73)

Model 2	Ref	0.07 (-1.79; 1.94)	0.52 (-1.24; 2.28)	Ref	0.39 (-1.47; 2.26)	0.80 (-1.29; 2.90)
Model 3	Ref	0.08 (-1.77; 1.95)	0.48 (-1.27; 2.24)	Ref	0.32 (-1.53; 2.19)	0.75 (-1.33; 2.84)
Model 4	Ref	0.41 (-1.21; 2.04)	0.33 (-1.20; 1.87)	Ref	-0.78 (-2.66; 1.08)	-0.80 (-3.68; 2.06)

Diastolic blood pressure

		Physical Activity			Sedentary time		
		0 minutes PA	<150 minutes PA	> 150 minutes PA	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref		0.21 (-0.95; 1.37)	0.47 (-0.58; 1.54)	Ref	0.04 (-1.19; 1.27)	0.98 (-.26; 2.22)
Model 2	Ref		-0.03 (-1.36; 1.29)	-0.09 (-1.35; 1.16)	Ref	-0.05 (-1.37; 1.27)	0.58 (-0.90; 2.07)
Model 3	Ref		-0.02 (-1.34; 1.30)	-0.11 (-1.36; 1.13)	Ref	-0.08 (-1.41; 1.23)	0.54 (-0.94; 2.03)
Model 4	Ref		0.29 (-0.85; 1.44)	0.48 (-0.60; 1.56)	Ref	-0.67 (-1.99; 0.64)	-0.51 (-2.54; 1.50)

Model 1: Crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking, alcohol consumption, physical activity, or sedentary time. **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and outcome at baseline

Supplementary Table 4. Stratified of physical activity, sedentary time with cardiovascular risk factors in adults

Continuous cardiometabolic score									
	>150 minutes			<150 minutes			0 minutes		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.15 (-0.68; 0.99)	0.83 (-0.00; 1.68)	Ref	0.26 (-0.67; 1.20)	0.33 (-0.59; 1.27)	Ref	-0.18 (-0.83; 0.47)	0.05 (-0.61; 0.72)
Model 2	Ref	0.50 (-0.34; 1.34)	1.14 (0.28; 2.00)	Ref	0.35 (-0.60; 1.31)	0.60 (-0.36; 1.57)	Ref	0.02 (-0.62; 0.67)	0.26 (-0.42; 0.94)
Model 3	Ref	0.39 (-0.45; 1.25)	1.18 (0.31; 2.05)	Ref	0.36 (-0.58; 1.31)	0.42 (-0.54; 1.38)	Ref	0.01 (-0.63; 0.66)	0.22 (-0.45; 0.91)
Model 4	Ref	0.11 (-0.45; 0.68)	0.66 (0.08; 1.24)	Ref	-0.77 (-1.43; -0.11)	-0.71 (-1.38; -0.03)	Ref	-0.06 (-0.49; 0.37)	-0.15 (-0.61; 0.29)
Fat mass index (kg m2)									
	>150 minutes			<150 minutes			0 minutes		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.47 (-2.25; 3.21)	3.12 (0.38; 5.87)	Ref	1.07 (-1.92; 4.06)	1.40 (-1.57; 4.38)	Ref	0.24 (-1.80; 2.28)	0.75 (-1.34; 2.85)
Model 2	Ref	0.70 (-1.96; 3.38)	3.01 (0.28; 5.74)	Ref	1.32 (-1.54; 4.19)	2.33 (-0.57; 5.24)	Ref	0.61 (-1.38; 2.62)	1.43 (-0.67; 3.54)
Model 3	Ref	0.57 (-2.12; 3.26)	3.02 (0.28; 5.76)	Ref	1.31 (-1.53; 4.17)	1.92 (-0.96; 4.81)	Ref	0.59 (-1.41; 2.59)	1.41 (-0.69; 3.52)
Model 4	Ref	-0.27 (-1.85; 1.30)	0.61 (-1.00; 2.24)	Ref	-1.79 (-3.33; -0.25)	-0.92 (-2.50; 0.65)	Ref	0.09 (-1.05; 1.25)	-0.27 (-1.48; 0.93)
Waist circumference (cm)									
	>150 minutes			<150 minutes			0 minutes		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-.44 (-3.62; 2.73)	1.02 (-2.19; 4.25)	Ref	1.48 (-1.92; 4.89)	2.77 (-0.58; 6.13)	Ref	0.05 (-2.48; 2.58)	1.08 (-1.50; 3.67)
Model 2	Ref	0.82 (-2.30; 3.95)	2.02 (-1.20; 5.26)	Ref	1.70 (-1.71; 5.12)	3.76 (0.33; 7.19)	Ref	0.47 (-2.05; 3.00)	1.33 (-1.29; 3.96)
Model 3	Ref	0.55 (-2.63; 3.73)	2.23 (-1.04; 5.50)	Ref	1.75 (-1.64; 5.14)	3.41 (-0.01; 6.83)	Ref	0.47 (-2.05; 2.99)	1.23 (-1.39; 3.86)
Model 4	Ref	0.76 (-.95; 2.47)	1.49 (-.26; 3.25)	Ref	-1.99 (-4.05; .06)	-1.00 (-3.09; 1.07)	Ref	-0.30 (-1.87; 1.26)	-0.45 (-2.09; 1.17)
Waist-to-height ratio (cm)									
	>150 minutes			<150 minutes			0 minutes		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.00 (-0.02; 0.01)	0.00 (-0.01; 0.02)	Ref	0.00 (-0.01; 0.02)	0.00 (-0.01; 0.02)	Ref	-0.00 (-0.01; 0.01)	-0.00 (-0.01; 0.01)
Model 2	Ref	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.00; 0.03)	Ref	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.00; 0.03)	Ref	0.00 (-0.01; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.02)
Model 3	Ref	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.00; 0.03)	Ref	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.00; 0.03)	Ref	0.00 (-0.01; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.02)
Model 4	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)	Ref	-0.01 (-0.02; -0.00)	-0.00 (-0.02; 0.00)	Ref	-0.00 (-0.01; 0.00)	-0.00 (-0.01; 0.00)

Systolic blood pressure									
>150 minutes				<150 minutes			0 minutes		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	1.52 (-1.89; 4.95)	3.32 (-0.14; 6.79)	Ref	0.73 (-3.22; 4.68)	-0.16 (-4.06; 3.73)	Ref	-0.93 (-3.43; 1.57)	0.13 (-2.41; 2.69)
Model 2	Ref	2.57 (-0.76; 5.90)	4.29 (0.86; 7.73)	Ref	0.77 (-3.11; 4.66)	0.16 (-3.74; 4.06)	Ref	-0.55 (-3.00; 1.89)	-0.06 (-2.61; 2.48)
Model 3	Ref	2.12 (-1.22; 5.46)	4.49 (1.05; 7.92)	Ref	0.73 (-3.11; 4.57)	-0.64 (-4.51; 3.23)	Ref	-0.55 (-3.00; 1.89)	-0.11 (-2.65; 2.43)
Model 4	Ref	1.09 (-1.85; 4.04)	3.75 (0.73; 6.78)	Ref	-1.67 (-5.12; 1.77)	-3.01 (-6.49; 0.46)	Ref	-0.82 (-2.94; 1.28)	-0.98 (-3.18; 1.20)
Diastolic blood pressure									
>150 minutes				<150 minutes			0 minutes		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.98 (-1.39; 3.36)	2.85 (0.44; 5.27)	Ref	0.17 (-2.54; 2.88)	-0.29 (-2.97; 2.37)	Ref	-0.42 (-2.16; 1.30)	0.61 (-1.15; 2.38)
Model 2	Ref	1.64 (-0.74; 4.04)	3.57 (1.10; 6.04)	Ref	0.03 (-2.71; 2.78)	-0.22 (-2.98; 2.53)	Ref	0.00 (-1.72; 1.73)	0.84 (-0.95; 2.63)
Model 3	Ref	1.43 (-0.98; 3.85)	3.70 (1.22; 6.18)	Ref	0.09 (-2.62; 2.81)	-0.66 (-3.40; 2.08)	Ref	-0.01 (-1.74; 1.70)	0.75 (-1.03; 2.54)
Model 4	Ref	0.05 (-2.05; 2.15)	2.43 (0.28; 4.59)	Ref	-2.18 (-4.55; 0.18)	-2.44 (-4.82; -0.06)	Ref	-0.02 (-1.52; 1.47)	-0.25 (-1.81; 1.30)

Model 1: Crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking and alcohol consumption; **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and outcome at baseline

Supplementary table 5. Joint associations of physical activity, sedentary time with cardiovascular risk factors in adults

Continuous cardiometabolic score									
>150 minutes PA			< 150 minutes PA			0 minutes PA			
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.15 (-0.70; 1.02)	0.83 (-0.02; 1.70)	0.53 (-.36; 1.43)	0.79 (-0.14; 1.73)	0.87 (-0.05; 1.80)	0.82 (0.05; 1.58)	0.64 (-0.12; 1.40)	0.87 (0.09; 1.65)
Model 2	Ref	0.40 (-0.45; 1.25)	1.02 (0.16; 1.89)	0.65 (-.24; 1.55)	0.93 (-0.00; 1.86)	1.12 (0.19; 2.04)	0.78 (0.01; 1.56)	0.78 (0.01; 1.55)	1.05 (0.26; 1.83)
Model 3	Ref	0.33 (-0.51; 1.19)	0.99 (0.12; 1.85)	0.66 (-.22; 1.56)	0.95 (0.02; 1.87)	1.01 (0.87; 1.93)	0.77 (0.00; 1.55)	0.76 (-0.00; 1.53)	1.02 (0.24; 1.81)
Model 4	Ref	0.10 (-0.46; 0.68)	0.60 (0.02; 1.19)	0.88 (0.27; 1.48)	0.24 (-0.37; 0.87)	0.32 (-0.29; 0.95)	0.29 (-0.22; 0.81)	0.20 (-0.31; 0.73)	0.10 (-.042; 0.63)
Fat mass index (kg m2)									
>150 minutes PA			< 150 minutes PA			0 minutes PA			
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.47 (-2.26; 3.21)	3.12 (.37; 5.87)	2.32 (-.54; 5.19)	3.39 (.42; 6.37)	3.73 (.76; 6.69)	5.13 (2.69; 7.57)	5.38 (2.95; 7.81)	5.89 (3.41; 8.36)
Model 2	Ref	0.49 (-2.14; 3.13)	2.83 (.17; 5.48)	2.10 (-.66; 4.87)	3.14 (.27; 6.00)	3.96 (1.11; 6.81)	2.40 (.00; 4.80)	3.02 (.64; 5.39)	3.97 (1.56; 6.38)
Model 3	Ref	0.46 (-2.17; 3.10)	2.74 (.09; 5.40)	2.14 (-.61; 4.91)	3.19 (.33; 6.05)	3.79 (.94; 6.65)	2.35 (-.03; 4.75)	2.93 (.55; 5.31)	3.95 (1.54; 6.36)
Model 4	Ref	-0.25 (-1.74; 1.24)	0.59 (-.92; 2.12)	1.26 (-.31; 2.84)	-0.28 (-1.92; 1.35)	0.52 (-1.11; 2.16)	-0.06; (-1.43; 1.31)	0.01 (-1.36; 1.38)	-0.33 (-1.72; 1.06)
Waist circumference (cm)									
>150 minutes PA			< 150 minutes PA			0 minutes PA			
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.44 (-3.68; 2.79)	1.02 (-2.26; 4.32)	0.29 (-3.11; 3.71)	1.78 (-1.78; 5.35)	3.07 (-.44; 6.59)	.41 (-2.51; 3.34)	.46 (-2.44; 3.38)	1.49 (-1.45; 4.45)
Model 2	Ref	0.47 (-2.72; 3.67)	1.78 (-1.47; 5.05)	1.18 (-2.19; 4.55)	2.34 (-1.18; 5.87)	3.99 (.51; 7.47)	2.31 (-.63; 5.26)	2.73 (-.19; 5.65)	3.67 (.72; 6.63)
Model 3	Ref	0.24 (-2.95; 3.45)	1.66 (-1.59; 4.92)	1.22 (-2.14; 4.59)	2.40 (-1.11; 5.93)	3.72 (.25; 7.20)	2.17 (-.77; 5.12)	2.60 (-.31; 5.52)	3.56 (.61; 6.51)
Model 4	Ref	0.54 (-1.36; 2.44)	1.26 (-.67; 3.20)	2.51 (.51; 4.51)	0.45 (-1.64; 2.55)	0.99 (-1.07; 3.06)	0.84 (-.90; 2.60)	0.53 (-1.20; 2.27)	0.42 (-1.33; 2.18)
Waist-to-height ratio (cm)									
>150 minutes PA			< 150 minutes PA			0 minutes PA			
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	-0.00 (-0.02; 0.01)	0.00 (-0.01; 0.02)	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (0-.01; 0.03)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.02 (0.00; 0.03)	0.01 (0.00; 0.03)	0.02 (0.00; 0.03)
Model 2	Ref	0.00 (-0.01; 0.02)	0.00 (-.01; 0.02)	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.02 (0.00; .004)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.02 (0.00; 0.04)

Model 3	Ref	0.00 (-0.01; .002)	0.00 (-0.01; 0.02)	0.00 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.01 (-0.00; 0.04)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.01 (-0.00; 0.03)	0.02 (0.00; 0.03)
Model 4	Ref	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)	0.01 (0.00; 0.02)	-0.00 (-0.01; 0.01)	0.00 (-0.00; .001)	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)	0.00 (-0.00; 0.01)
Systolic blood pressure									
>150 minutes PA			< 150 minutes PA				0 minutes PA		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	1.52 (-1.86; 4.92)	3.32 (-0.12; 6.77)	0.59 (-2.98; 4.17)	1.32 (-2.41; 5.07)	0.43 (-3.25; 4.12)	-1.45 (-4.52; 1.61)	-2.38 (-5.43; .67)	-1.31 (-4.41; 1.78)
Model 2	Ref	2.38 (-0.88; 5.65)	4.01 (.68; 7.34)	1.47 (-1.97; 4.92)	2.25 (-1.35; 5.86)	1.43 (-2.12; 4.98)	1.98 (-1.03; 5.00)	1.29 (-1.69; 4.28)	1.73 (-1.28; 4.75)
Model 3	Ref	2.02 (-1.23; 5.29)	3.93 (0.61; 7.25)	1.54 (-1.88; 4.98)	2.34 (-1.25; 5.93)	0.98 (-2.55; 4.52)	1.86 (-1.13; 4.87)	1.17 (-1.80; 4.15)	1.64 (-1.35; 4.65)
Model 4	Ref	0.99 (-1.85; 3.83)	3.31 (0.42; 6.21)	2.68 (-0.30; 5.68)	1.50 (-1.62; 4.63)	0.28 (-2.81; 3.38)	1.82 (-0.79; 4.45)	0.90 (-1.69; 3.51)	0.72 (-1.90; 3.35)
Diastolic blood pressure									
>150 minutes PA			< 150 minutes PA				0 minutes PA		
	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST	Low ST	Medium ST	High ST
Model 1	Ref	0.98 (-1.36; 3.33)	2.85 (0.47; 5.24)	1.26 (-1.21; 3.73)	1.43 (-1.15; 4.02)	0.96 (-1.58; 3.51)	0.51 (-1.61; 2.63)	0.08 (-2.02; 2.19)	1.12 (-1.01; 3.26)
Model 2	Ref	1.47 (-0.85; 3.80)	3.26 (0.88; 5.63)	1.52 (0.92; 3.98)	1.82 (0.74; 4.39)	1.57 (-0.95; 4.10)	1.50 (-0.64; 3.65)	1.39 (-0.73; 3.51)	2.22 (0.07; 4.37)
Model 3	Ref	1.26 (-1.06; 3.58)	3.20 (0.83; 5.56)	1.58 (-0.85; 4.03)	1.88 (-0.67; 4.44)	1.26 (-1.25; 3.79)	1.43 (-0.70; 3.57)	1.31 (-0.80; 3.43)	2.16 (0.02; 4.31)
Model 4	Ref	-0.00 (-2.02; 2.00)	2.14 (0.10; 4.18)	1.57 (-0.53; 3.68)	0.02 (-2.18; 2.24)	-0.18 (-2.36; 2.00)	0.44 (-1.40; 2.29)	0.31 (-1.52; 2.15)	-0.00 (-1.86; 1.85)

Model 1: Crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, education level, socioeconomic status, smoking and alcohol consumption; **Model 3:** model 2 + medication use (proxy of chronic disease) at baseline. **Model 4:** Model 3 + Body mass index and outcome at baseline.

ARTIGO 3

Independent, stratified, and joint associations of sedentary time and physical activity with major adverse cardiovascular events in older adults: Findings from a population-based cohort (“COMO VAI?” Study)

Title

Independent, stratified, and joint associations of sedentary time and physical activity with major adverse cardiovascular events in older adults: Findings from a population-based cohort (“COMO VAI?” Study)

Short title

Sedentary time, physical activity, and cardiovascular disease

Authors

Charles Phillipe de Lucena Alves^{1, 2}, Eduardo Caldas Costa^{2,3}, Renata M. Bielemann^{1,4}, Maria Cristina Gonzalez^{1,4}, Elaine Tomasi¹, Ulf Ekelund^{5,6}, Inácio Crochemore-Silva^{1,7}

Affiliations

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

²ExCE Research Group, Department of Physical Education, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil

³Postgraduate Program in Physical Education, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil

⁴Post-Graduate Program in Nutrition and Foods, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

⁵Department of Sport Medicine, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway

⁶Department of chronic diseases and ageing, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

⁷Post-Graduate Program in Physical Education, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Authors' emails: charleslucenaa@gmail.com, ecc.ufrn@gmail.com,
renatabielemann@hotmail.com, cristinagbs@hotmail.com, tomasiet@gmail.com, ulfek@nih.no,
inacio_cms@yahoo.com.br

Corresponding author

Charles Phillipe de Lucena Alves, MSc.

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, R. Mal Deodoro, 1160 –
 Centro, Pelotas, RS. ZIP Code: 96020-220. E-mail: charleslucenaa@gmail.com

Authors contributions

Charles Phillipe de Lucena Alves: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Eduardo Caldas Costa: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Renata M. Bielemann: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Maria Cristina Gonzalez: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Elaine Tomasi: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Ulf Ekelund: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript and critically revised the manuscript.

Inácio Crochemore-Silva: contributed to conception, design, interpretation of data, drafted the manuscript, critically revised the manuscript and supervision.

All authors gave their final approval and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements

Not applicable.

Abstract

Aim: To investigate the independent, stratified, and joint associations of sedentary time (ST) and physical activity (PA), with major adverse cardiovascular events (MACEs) in community-dwelling older adults.

Methods: A prospective population-based cohort of older adults (≥ 60 years) from Pelotas/Brazil was enrolled in 2014. ST and moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) were estimated by raw accelerometer data. Participants were categorized according to their ST (median: low/high) and MVPA levels (tertiles: low, medium, high). MACEs were defined as combination of all-cause mortality, heart failure and ischemia. Independent, stratified, and joint associations were employed using Cox proportional-hazard regression models for data analysis.

Results: A total of 965 participants were included in the final analysis (median follow-up: 2.6 years; MACEs: 306). Independent analysis revealed that ST was not associated with MACEs when adjusted by MVPA (HR 0.98, 0.68-1.40). However, the highest tertile of MVPA was associated with a lower risk of MACEs, even adjusted for ST and history of non-fatal MACEs (HR 0.58, 0.34-0.96). Stratified and joint analysis of ST/MVPA in association with MACEs were not statistically significant ($p > 0.05$)

Conclusions: MVPA is associated with lower risk for MACE whereas high sedentary time appears unrelated to MACE.

Keywords sedentary behavior; exercise; cardiovascular disease; cardiovascular mortality; cardiovascular risk.

1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death worldwide (Martin et al., 2024; Naghavi et al., 2024). Beyond the impact on individual well-being, CVD exerts a significant economic burden on healthcare systems, along with reducing both life expectancy and health-related quality of life (Martin et al., 2024). Therefore, countermeasure actions such as the AHA's Life's Essential 8 are key factors for enhancing cardiovascular health and attenuating the risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) (Lloyd-Jones et al., 2022). These measures include health factors (weight control, cholesterol, blood pressure, and glucose management), as well as positive behaviors (nonsmoking, healthy sleep habits, balanced diet, and physical activity). This is particularly important for older adults, given their prolonged exposure to CVD-related risk factors throughout their lifespan (Kumar et al., 2023).

In this context, physical activity (PA) is a pivotal aspect of a healthy lifestyle and has a well-recognized protective effect against non-fatal MACEs and CVD mortality in middle-aged and older adults (Ji et al., 2024; Martin et al., 2024; Park et al., 2020; Andrew S Perry et al., 2023). A prospective cohort study including 0.6 million individuals has demonstrated that higher PA levels were associated with lower CVD mortality in both those without and with diagnosed CVD (Cabanas-Sánchez et al., 2024). On the other hand, sedentary time (ST) has emerged as a risk factor for MACEs and premature mortality (Ballin et al., 2021; Bellettiere et al., 2019; Pandey et al., 2016a), even adjusted for PA levels (Cabanas-Sánchez et al., 2018; Celis-Morales et al., 2018; Paudel et al., 2023). Despite this, the complex interplay between ST and PA and its effects on the risk of MACEs and mortality in older adults are still poorly understood.

Different approaches have been employed in large-scale harmonized meta-analyses to better understand the effects of ST and PA on MACEs and mortality, including independent,

stratified, and joint analysis (Ekelund et al., 2019b, 2019a, 2016). The independent effects of ST or PA on CVD outcomes, observed by mutually adjusted analyses, can estimate the association of one variable irrespective the levels of the other. The stratified analysis utilizes one reference group in each PA stratum (i.e., low, medium, and high) for comparisons with different ST levels, while joint analysis uses a single reference group (i.e., high MVPA/low ST) to compare it with all other combinations ST and PA levels. A recent systematic review has demonstrated that independent analysis linked high ST with higher risk of CVD outcomes, and high PA with lower risk of CVD outcomes (Lucena Alves et al., 2024). Studies addressing stratified analysis showed stronger deleterious association of ST on CVD for those individuals with lower PA levels. Briefly, high PA reduced but did not eliminate ST's negative impact on CVD outcomes. Joint analyses revealed that the highest CVD risk is observed in those with combined high ST and low PA, and there is an elevated risk in various intermediate combinations. Together, these analyses provide distinct and complementary public health messages regarding promoting cardiovascular health based on waking movement behaviors, particularly ST and MVPA. However, all but one study (Li et al., 2022) was conducted in high-income countries, and most included mixed age groups of middle-aged and older adults.

Considering the heterogeneous nature of the aging process among countries with different income levels and the estimates from the World Health Organization (WHO) that 80% of older adults will be living in low- and middle-income countries by 2050 (Khan, 2019), there is a clear need to investigate the interactive interplay of ST and PA with MACEs in middle and low income countries. Therefore, this population-based cohort study aimed to investigate the independent, stratified, and joint associations of ST and PA with MACEs in community-dwelling Brazilian older adults.

2. Methods

2.1. Study setting and sampling

The “COMO VAI?” (“HOW ARE YOU?”) Study, officially known as the Masters Consortium for Valuation of Older Care (Consórcio de Mestrado Orientado para a Valorização da Atenção ao Idoso - COMO VAI?), represents a cohort investigation conducted in Pelotas, a medium-sized city situated in Southern Brazil, with an approximate population of 325,000 in 2022. The data collection spanned from January to August 2014 (baseline), during which community-dwelling older adults were identified and interviewed in their residences.

A meticulous two-stage sampling process was implemented to achieve a representative sample. Initially, 133 census tracts were strategically chosen, considering the size of the tracts and arranging them based on mean income. Subsequently, 31 households were selected in each tract, with a deliberate effort to ensure the identification of at least 12 older adults per tract. Individuals aged 60 years and older who were not institutionalized (residing in long-term care institutions or undergoing extended hospital stays) were considered for this study.

2.2 Ethical aspects

The COMO VAI? Study received approval from the Research Ethics Committee of the School of Medicine at the Federal University of Pelotas (Universidade Federal de Pelotas – UFPel, Pelotas, Brazil). All individuals participating in the study did so voluntarily, and explicit informed consent was procured from each participant prior to their involvement in the research. This study was reported following Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Vandenbroucke et al., 2014).

2.3 Sedentary time and physical activity assessment

ST and PA were objectively measured using GENEActiv accelerometers (Activinsights Ltd, Kimbolton, Cambs, UK; <http://www.geneactiv.org>), which captures acceleration in three axes and provides raw data expressed in gravitational equivalent units (1000 mg = 1 g). After the interview, participants were invited to wear the accelerometer on their nondominant wrist for seven consecutive days following a 24-hour protocol, which included water-based activities. The research team was responsible for retrieving the accelerometers at the individual's residence, as previously detailed (Ramires et al., 2017). Bedridden and disabled older adults were excluded from this assessment.

Accelerometers were initialized to collect data at 85.7 Hz time resolution. Data processing utilized the GENEActiv software and analysis through the R-package GGIR, v.1.1-5 (<https://cran.r-project.org/web/packages/GGIR/vignettes/GGIR.html#citing-ggir>). Raw data underwent calibration to local gravity (van Hees et al., 2014), nonwear periods were identified based on low acceleration variability (standard deviation [SD] < 13 mg) for periods exceeding 60 minutes, and excessively high values were eliminated. Participants providing fewer than two days of measurement were excluded from the analysis. Activity-related acceleration was computed using the Euclidean Norm (vector magnitude of the three axes) minus 1g ($ENMO = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} - 1g$) (van Hees et al., 2013). Invalid data segments were imputed by averaging similar time-of-day data points from other measurement days. ST was defined as non-bouted intensities lower than 50mg in awake periods (HILDEBRAND et al., 2014; White et al., 2016). MVPA was estimated from 5-s aggregated time series (epoch). Activities with acceleration higher than 100

mg were considered as MVPA (24,25). ST was defined as non-bouted intensities lower than 50mg in awake periods.

2.4 Follow-up – outcome ascertainment

Between November 2016 and April 2017, a follow-up phase involved telephone interviews with participants. Home visits were conducted to address nonresponse or changes in phone numbers. Deaths were identified through reports from relatives or neighbors, indicating the cause and associated dates. Confirmation of deaths was obtained from the vital statistics sector of the Department of Epidemiologic Surveillance of the Municipal Health Secretary of Pelotas. Recorded deaths extended up to April 30, 2017.

Assumptions were made regarding their distribution over time to address losses in follow-up. Hence, it was presumed that losses were proportionally distributed up to the midpoint between the end of the initial interview phase (August 31, 2014) and the beginning of the second interview (November 1, 2016). The date of the second visit or the date of death was utilized to determine the duration of follow-up from the initial interview. In addition, in this study, the composite outcome of MACE was defined as the combination of all-cause mortality, heart failure (CID-10: I50); and ischemia (CID-10: I24). In that context, if the patient had at least one of these conditions, they were automatically classified as having the MACE condition. All health conditions, including hypertension and diabetes, were self-reported by the participants based on medical diagnoses.

2.5 Covariates and confounders at baseline (2014)

In 2014, trained female interviewers, with expertise in conducting interviews and anthropometric measurements (height; weight and waist circumference), administered a

comprehensive health-related and sociodemographic questionnaires. The interviewers noted the participants' sex and skin color, while age was self-reported by the individuals. Years of education were calculated based on the highest level of education attained. Socioeconomic status was categorized from A (wealthiest) to E (poorest) using criteria established by the Brazilian Association of Research Companies (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP). These criteria considered factors such as possession of consumer goods, the head of the household's educational background, and the presence of domestic worker. Additionally, participants were queried about their smoking habits, and they were categorized as smokers (those who had smoked at least one cigarette in the last 30 days), never smokers, or previous smokers. Participants also self-assessed their alcohol consumption in the last thirty days (yes/no).

2.6 Statistical analysis

Descriptive data were expressed as proportion, mean and SD or absolute and relative frequencies. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were obtained using Cox regression (proportional hazards regression) to examine associations of PA and ST with MACEs considering independent, stratified and joint analyses. In addition to the crude model (**model 1**), we performed 3 incremental models considering potential confounders defined according to the conceptual framework and directed acyclic graphs (supplementary material 1): **model 2**: adjusted for age, sex, skin color, schooling, socioeconomic level, smoking, alcohol consumption, PA, or ST; **model 3**: model 2 + diagnosis of hypertension, diabetes, and obesity (i.e., BMI >30 kg/m²) at baseline; **model 4**: model 3 + non-fatal MACEs at baseline, such as myocardial ischemia and heart failure. For stratified analysis, participants were categorized according to their ST (median: low/high) and MVPA levels (tertiles: low, medium, high) with one group of PA in each stratum

being reference. For joint analysis, participants were combined across groups of median of ST and tertile of PA generating six groups in total (reference group: low ST + high PA). All analyses were performed using Stata v.18.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The significance level was set at 5%.

3 Results

In 2014, 1451 older adults were interviewed, representing 78.7% of the 1844 located after sampling procedures, and 965 were included in the final analysis (analytical sample). Table 1 shows the characteristics of the participants included in this study. Most of them were females (63.0%; $n = 608$), were between 60-69 years of age (53%; $n = 511$) and white (83%; $n = 801$). In addition, 54% ($n = 527$) had <8 years of schooling; 35% had A/B economic status ($n = 325$) status, 63% ($n = 607$) were smokers/ex-smokers, 23% ($n = 222$) had high alcohol consumption and 22.5% ($n = 217$) were obese. On average, the individuals spent 757 (percentile 25: 681 – percentile 75: 823) min/day in sedentary activities and 58.8 (percentile 25: 26.1 –percentile 75: 85.8) min/day in MVPA.

Insert table 1 here

Table 2 shows the results of independent association of ST and PA, with MACEs. Participants in the highest MVPA tertile presented 42% (IC 95% 0.34; 0.96) lower risk of having MACEs compared to those in the lowest tertile of MVPA (model 4). On the other hand, there was no significant association between ST and MACEs. Figure 1 (results from Supplementary Table 1) shows stratified analyses of ST and PA with MACEs. There was no significant association of ST in any stratum of PA with MACEs. Figure 2 (results from Supplementary Table 2) presents the

joint association analyses. Compared to the reference group (low ST/high MVPA), those individuals with high ST combined with medium and low MVPA presented hazard ratios of MACES higher in the crude analysis and in the model 2, adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, PA, or ST. Those with low ST and low MVPA presented hazard ratios of MACES higher in the crude model, model 2, and model 3 (adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, PA or ST, hypertension, diabetes, and obesity). However, no significant associations were observed in the model 4, the fully adjusted model which includes adjustment for non-fatal MACES at baseline.

Insert figure 1 here

Insert figure 2 here

Discussion

Our study demonstrated the complex interplay between ST, PA, and MACEs in community-dwelling Brazilian older adults by using different analytical approaches. The independent, stratified, and joint approaches are complementary but not mutually exclusive. As previously reported, conducting independent analyses alone is unlikely to fully capture the extent to which PA can mitigate the deleterious effects of ST, as simple adjustments may not suffice for this purpose. Therefore, stratified analyses emerge, whereby stratifying groups according to PA levels, we can observe where effects of ST on MACEs are observed and could be intensified or mitigated. In this way, we can determine whether a specific amount of PA is sufficient to counteract the harmful effects of ST. Finally, joint analyses are likely to be of interest when the aim is to assess the combined effects of both ST and PA on MACEs.

In line with previous studies(KRAUS et al., 2019; Li and Siegrist, 2012; Nystoriak and Bhatnagar, 2018; Andrew S. Perry et al., 2023), our results of independent associations revealed that higher levels of MVPA were associated with lower risk of MACEs, even adjusted for ST and history of non-fatal MACEs. Thus, our findings reinforce the independent protective role of MVPA against adverse CVD outcomes in community-dwelling older adults. There are well-known physiological benefits by which MVPA may reduce the likelihood of adverse CVD events, including improvements on cardiac and vascular function, reduction in blood pressure, decrease in low-grade chronic inflammation and oxidative stress (Bowles and Laughlin, 2011; Tian and Meng, 2019). In addition, higher MVPA levels are associated with greater cardiorespiratory fitness, which is linked to cardio protection and lower risk of all-cause mortality(Lang et al., 2024)

On the other hand, although previous studies have shown that ST is deleterious for cardiovascular health (Ekelund et al., 2019c; Elhakeem et al., 2018; Lamb et al., 2016; Matthews

et al., 2016; Pandey et al., 2016b; Sandbakk et al., 2016; Xu et al., 2019), our study found a significant positive association between ST and MACEs in the crude model but not in the adjusted models. This finding suggests that in this cohort of Brazilian older adults, ST was not linked to increased cardiovascular risk, contrasting with many studies that highlight its harmful effects. (Li and Siegrist, 2012; Li et al., 2022; Naghavi et al., 2024; Nystoriak and Bhatnagar, 2018). Given this extensive body of evidence, our findings raise important questions. One critical aspect is the socioeconomic context of the populations studied. Previous studies linking ST to adverse cardiovascular outcomes have largely been conducted in high-income countries. These populations often have different lifestyle factors, healthcare access, and baseline health conditions compared to our cohort of Brazilian older adults. Socioeconomic differences are substantial and could explain the divergent findings. In high-income countries, ST is often accompanied by other unhealthy lifestyle choices, such as poor diet and lack of physical activity, which contribute to cardiovascular risk. Conversely, in lower-income settings like Brazil, ST might involve different activities that do not carry the same risks. Additionally, healthcare access and social support can vary greatly, influencing health outcomes. This highlights the need for more nuanced research considering the varied nature of sedentary behavior across different socioeconomic settings.

Regarding the stratified analysis, our study did not find a significant association between high ST and higher risk for MACEs in the MVPA strata (low, medium, and high). This finding means that the older adults with high ST did not present a higher risk for MACEs compared to their peers with low ST among the low, medium, or high MVPA strata, suggesting that the effects of ST on MACEs was not different across MVPA levels. Contrary to our findings, Stamatakis et al. (2019) and Sidong et al. (2022) demonstrated that the association of ST with health-related adverse outcomes is attenuated in more active individuals (Stamatakis et al., 2019). Stamatakis et

al. (2019) observed a dose-response association between sitting and CVD mortality in inactive and insufficiently active groups. For example, among those meeting the lower physical activity recommendation of 150 minutes or more per week, all sitting groups had elevated risk (for example, HR: 1.45; 95% CI: 1.12 to 1.88 for the 4 to 6 h/day sitting group). In addition, among those with high physical activity, the relationship between sitting and mortality was attenuated. In a different perspective, our findings suggest that high ST did not have a deleterious impact on the risk of MACES in older adults across different MVPA strata.

In the joint analysis, our findings revealed that, compared to individuals with low ST and high MVPA (healthiest group), participants with low MVPA and low ST had increased hazard ratios for MACES in the crude model, model 2, and model 3. However, after adjusting for non-fatal MACES at baseline in the fully adjusted model (model 4), this association was no longer significant. Additionally, when interpreting the effect sizes, a clear indication of higher risk was observed in individuals with high ST, particularly among those in the medium and low MVPA groups. In that context, among the high and medium MVPA groups with low ST, there was no additional risk, indicating an absence of association. However, there were associations between medium MVPA and high ST (model 1, 2, and 3), showing an increased risk (see supplementary table 2).

The joint association between ST and MVPA highlights the complexity of their relationship, suggesting that while higher MVPA can mitigate some of the negative effects of ST, the interplay between these factors and MACES can be nuanced and influenced by other health conditions. For example, contrary to our findings, Ekelund et al. (2016) reported that high levels of moderate PA (i.e., about 60–75 minutes per day) seem to eliminate the increased risk of death associated with high sitting time. However, this high activity level attenuates but does not

eliminate the increased risk associated with high TV-viewing time. In addition, greater amounts of ST are linked to higher mortality rates among individuals with low levels of physical activity, as assessed by accelerometry. About 30–40 minutes of MVPA per day attenuate the association between sedentary time and risk of death, which is lower than previous estimates from self-reported data (Ekelund et al., 2020).

However, while we acknowledge the value of the joint approach in providing insights into how different combinations of MVPA and ST are associated with the outcome compared with the referent, we believe that the stratified approach offers unique advantages for answering this type of question. The joint analysis is particularly relevant for reflecting real-life scenarios, where individuals exhibit diverse combinations of these behaviors. On the other hand, the stratified approach allows for a more focused examination of how one behavior (e.g., ST) influences outcomes within specific strata of the other behavior (e.g., MVPA levels). Thus, we view these approaches as complementary rather than mutually exclusive, each contributing distinct and valuable perspectives to the understanding of these associations.

Our study has strengths and limitations. Strengths include the follow-up of a representative population sample, and the use of device measured of ST and MVPA. Additionally, to the best of our knowledge, this is the first study investigating the independent, stratified, and joint associations of ST and MVPA with MACEs in community-dwelling older adults from an upper-middle-income country. As limitations, one-third of the older participants did not provide accelerometry data, potentially reducing the power of data analysis, especially for stratified and joint analyses. The short follow-up period may have restricted the breadth of our conclusions, and the low number of MACEs recorded in the initial years, along with necessary categorizations for different approaches, diminished our statistical power. Although many confounders were included, the

absence of adequate measurements for other behavioral confounders like diet intake is another limitation worth acknowledging. Future research should explore subclinical cardiometabolic risk factors (e.g., endothelial dysfunction, arterial stiffness, biomarkers of low-grade chronic inflammation) and additional factors such as obesity, diabetes, and hypertension that may influence the interplay of ST, PA, and MACEs, as well as residual confounding. Studies in low- to middle-income countries are particularly needed, as highlighted by a recent systematic review showing that only one out of forty-five studies on ST, PA, and CVD were conducted in such settings (Lucena Alves et al., 2024). This disparity could affect results and interpretations.

Conclusion

In conclusion, this study offers valuable insights into the independent, stratified, and combined associations of ST, PA and MACEs among community-dwelling older adults. While suggesting a protective effect of MVPA against MACEs and not confirming associations between ST and MACEs, our findings underscore the necessity for further research to better understand the roles of ST and PA and their interactive interplay on CVD-related morbidity and mortality. Such insights could inform targeted interventions aimed at promoting cardiovascular health among older adults.

4 References

- Ballin M, Nordström P, Niklasson J, Nordström A. Associations of Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time with the Risk of Stroke, Myocardial Infarction or All-Cause Mortality in 70-Year-Old Men and Women: A Prospective Cohort Study. *Sports Med* 2021;51:339–49. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01356-y>.
- Bellettiere J, LaMonte MJ, Evenson KR, Rillamas-Sun E, Kerr J, Lee I-M, et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: The Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) Study. *Circulation* 2019;139:1036–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035312>.
- Bowles DK, Laughlin MH. Mechanism of beneficial effects of physical activity on atherosclerosis and coronary heart disease. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111:308–10. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00634.2011>.
- Cabanas-Sánchez V, Duarte Junior MA, Lavie CJ, Celis-Morales C, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Gómez D. Physical Activity and Cause-Specific Cardiovascular Mortality Among People With and Without Cardiovascular Disease: A Cohort Study of 0.6 Million US Adults. *Mayo Clin Proc* 2024;99:564–77. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.028>.
- Cabanas-Sánchez V, Guallar-Castillón P, Higuera-Fresnillo S, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Gómez D. Changes in Sitting Time and Cardiovascular Mortality in Older Adults. *Am J Prev Med* 2018;54:419–22. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.10.010>.
- Celis-Morales CA, Lyall DM, Steell L, Gray SR, Iliodromiti S, Anderson J, et al. Associations of discretionary screen time with mortality, cardiovascular disease and cancer are attenuated by strength, fitness and physical activity: findings from the UK Biobank study. *BMC Med* 2018;16:77. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1063-1>.
- Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med* 2019a;53:886–94. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098963>.
- Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet* 2016;388:1302–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30370-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30370-1).
- Ekelund U, Tarp J, Fagerland MW, Johannessen JS, Hansen BH, Jefferis BJ, et al. Joint associations of accelerometer-measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: a harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. *Br J Sports Med* 2020;54:1499–506. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103270>.
- Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019b;l4570. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4570>.
- Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: Systematic review and harmonised meta-analysis. *The BMJ* 2019c;366:1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4570>.

- Elhakeem A, Cooper R, Whincup P, Brage S, Kuh D, Hardy R. Physical activity, sedentary time, and cardiovascular disease biomarkers at age 60 to 64 years. *J Am Heart Assoc* 2018;7:1–14. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007459>.
- van Hees VT, Fang Z, Langford J, Assah F, Mohammad A, da Silva ICM, et al. Autocalibration of accelerometer data for free-living physical activity assessment using local gravity and temperature: an evaluation on four continents. *J Appl Physiol* 2014;117:738–44. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00421.2014>.
- van Hees VT, Gorzelniak L, Dean León EC, Eder M, Pias M, Taherian S, et al. Separating Movement and Gravity Components in an Acceleration Signal and Implications for the Assessment of Human Daily Physical Activity. *PLoS One* 2013;8:e61691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061691>.
- HILDEBRAND M, VAN HEES VT, HANSEN BH, EKElund U. Age Group Comparability of Raw Accelerometer Output from Wrist- and Hip-Worn Monitors. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1816–24. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000289>.
- Ji H, Gulati M, Huang TY, Kwan AC, Ouyang D, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Association of Physical Activity With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:783–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.019>.
- Khan HTA. Population ageing in a globalized world: Risks and dilemmas? *J Eval Clin Pract* 2019;25:754–60. <https://doi.org/10.1111/jep.13071>.
- KRAUS WE, POWELL KE, HASKELL WL, JANZ KF, CAMPBELL WW, JAKICIC JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270–81. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939>.
- Kumar M, Orkaby A, Tighe C, Villareal DT, Billingsley H, Nanna MG, et al. Life's Essential 8. *JACC: Advances* 2023;2:100560. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100560>.
- Lamb MJE, Westgate K, Brage S, Ekelund U, Long GH, Griffin SJ, et al. Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:110–20. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3756-8>.
- Lang JJ, Prince SA, Merucci K, Cadenas-Sanchez C, Chaput J-P, Fraser BJ, et al. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. *Br J Sports Med* 2024;58:556–66. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-107849>.
- Li J, Siegrist J. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease—A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:391–407. <https://doi.org/10.3390/ijerph9020391>.
- Li S, Lear SA, Rangarajan S, Hu B, Yin L, Bangdiwala SI, et al. Association of Sitting Time With Mortality and Cardiovascular Events in High-Income, Middle-Income, and Low-Income Countries. *JAMA Cardiol* 2022;7:796. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1581>.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>.
- Lucena Alves CP de, Leão OA de A, Delpino FM, Mielke GI, Ekelund U, Costa EC, et al. Independent, Stratified, and Joint Associations of Sedentary Time and Physical Activity With

- Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Phys Act Health* 2024;21:980–9. <https://doi.org/10.1123/jpah.2024-0019>.
- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* 2024;149. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209>.
- Matthews CE, Keadle SK, Troiano RP, Kahle L, Koster A, Brychta R, et al. Accelerometer-measured dose-response for physical activity, sedentary time, and mortality in US adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016;104:1424–32. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.135129>.
- Naghavi M, Ong KL, Aali A, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* 2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).
- Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med* 2018;5. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>.
- Pandey A, Salahuddin U, Garg S, Ayers C, Kulinski J, Anand V, et al. Continuous Dose-Response Association Between Sedentary Time and Risk for Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2016a;1:575. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1567>.
- Pandey A, Salahuddin U, Garg S, Ayers C, Kulinski J, Anand V, et al. Continuous dose-response association between sedentary time and risk for cardiovascular disease a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016b;1:575–83. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1567>.
- Park Sehoon, Han K, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, et al. Association Between Moderate-to-Vigorous Physical Activity and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events or Mortality in People With Various Metabolic Syndrome Status: A Nationwide Population-Based Cohort Study Including 6 Million People. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016806. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016806>.
- Paudel S, Ahmadi M, Phongsavan P, Hamer M, Stamatakis E. Do associations of physical activity and sedentary behaviour with cardiovascular disease and mortality differ across socioeconomic groups? A prospective analysis of device-measured and self-reported UK Biobank data. *Br J Sports Med* 2023;57:921–9. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105435>.
- Perry Andrew S, Dooley EE, Master H, Spartano NL, Brittain EL, Pettee Gabriel K. Physical Activity Over the Lifecourse and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2023;132:1725–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322121>.
- Perry Andrew S., Dooley EE, Master H, Spartano NL, Brittain EL, Pettee Gabriel K. Physical Activity Over the Lifecourse and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2023;132:1725–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322121>.
- Ramires VV, Wehrmeister FC, Böhm AW, Galliano L, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity levels objectively measured among older adults: a population-based study in a Southern city of Brazil. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2017;14:13. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0465-3>.
- Sandbakk SB, Nauman J, Zisko N, Sandbakk Ø, Aspvik NP, Stensvold D, et al. Sedentary Time, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Risk Factor Clustering in Older Adults—the Generation 100 Study. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1525–34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.020>.

Stamatakis E, Gale J, Bauman A, Ekelund U, Hamer M, Ding D. Sitting Time, Physical Activity, and Risk of Mortality in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2062–72.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.031>.

Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:3756750.

<https://doi.org/10.1155/2019/3756750>.

Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *International Journal of Surgery* 2014;12:1500–24.

<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>.

White T, Westgate K, Wareham NJ, Brage S. Estimation of Physical Activity Energy Expenditure during Free-Living from Wrist Accelerometry in UK Adults. *PLoS One* 2016;11:e0167472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167472>.

Xu C, Furuya-Kanamori L, Liu Y, Færch K, Aadahl M, A. Seguin R, et al. Sedentary Behavior, Physical Activity, and All-Cause Mortality: Dose-Response and Intensity Weighted Time-Use Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1206-1212.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.05.001>.

Table 1. Characteristics of the participants - Data from “COMO VAI?” Study (Pelotas, Brazil)

Characteristics	Whole Sample, % (95% CI)	Analytical Sample, % (95% CI)
Sex		
Males	38 (34 - 39)	37 (34 – 40)
Females	62 (60 – 65)	63 (59 – 65)
Age, y		
60-69	52 (49 – 54)	53 (49 – 55)
70-79	32 (29 – 34)	30 (28 – 33)
≥80	16 (14 – 17)	17 (14 – 18)
Skin Color		
White	83 (81 – 85)	83 (79 – 84)
Others	17 (14 – 18)	17 (15 – 20)
Schooling, y		
None	13 (11 - 15)	14 (11 – 16)
<8	54 (51- 59)	54 (51 – 58)
≥8	31 (29 - 34)	31 (28 – 34)
Economic status		
A/B	35 (32 – 37)	35 (32 – 38)
C	53 (49 – 55)	54 (51 – 57)
D/E	12 (10 – 14)	11 (8 – 12)
Smoking		
Never	54 (51 – 56)	37 (34 – 40)
Yes	13 (10 – 14)	63 (59 – 65)
Previous smoker	33 (31 – 35)	-
Alcohol Consumption		

Yes	21 (19 – 23)	23 (19 – 25)
No	79 (76 – 80)	77 (74 – 80)
Obesity (BMI ≥ 30)		
Yes	30 (27 – 32)	30 (27 – 33)
No	70 (67 – 72)	70 (66 – 72)
Sedentary time (min/day)	752.0 (681.2 - 823.5)	
MVPA (min/week)	51.3 (26.1 - 85.8)	

Abbreviations: MVPA, moderate-to-vigorous physical activity. Data are presented as proportion and 95% confidence interval. Continuous (MVPA and sedentary time) data are presented as median and interquartile range relative frequencies with 95% confidence interval. Note: sex (n= 1451); age (n= 1446); skin color (n= 1447); schooling (n = 1437); economic status (n = 1372); smoking (n = 1446); alcohol consumption (n = 1445); obesity (n = 1364); sedentary time (n = 967); MVPA (n = 967).

Table 2. Independent associations of sedentary time, physical activity, and major adverse cardiovascular events in community-dwelling older adults

	Physical Activity			Sedentary time	
	Low MVPA	Medium MVPA	High MVPA	Low ST	High ST
Model 1	Ref	0.65 (0.47; 0.91)	0.34 (0.23; 0.50)	Ref	1.72 (1.30; 2.28)
Model 2	Ref	0.74 (0.50; 1.09)	0.45 (0.27; 0.73)	Ref	1.03 (0.72; 1.48)
Model 3	Ref	0.82 (0.55; 1.22)	0.54 (0.33; 0.90)	Ref	0.99 (0.69; 1.42)
Model 4	Ref	0.85 (0.56; 1.27)	0.58 (0.34; 0.96)	Ref	0.98 (0.68; 1.40)

Data are presented as Hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval (CI).

Model 1: crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity, or sedentary time. **Model 3:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity or sedentary time, hypertension, diabetes, and obesity. **Model 4:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity or sedentary time, hypertension, diabetes, obesity, and non-fatal MACEs at baseline.

Figure 1. Stratified associations of sedentary time, physical activity, and major adverse cardiovascular events in community-dwelling older adults (model 4)

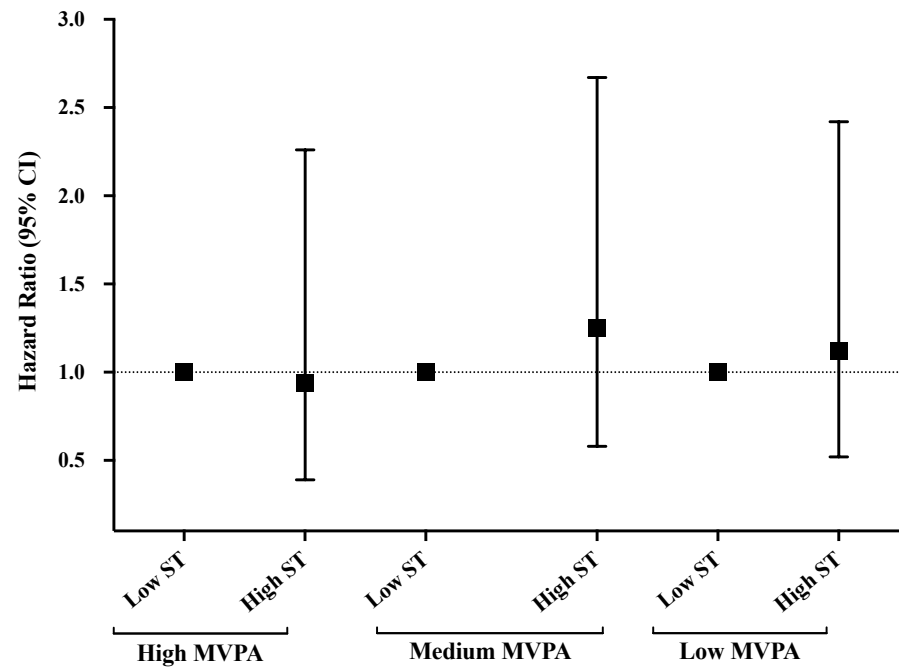
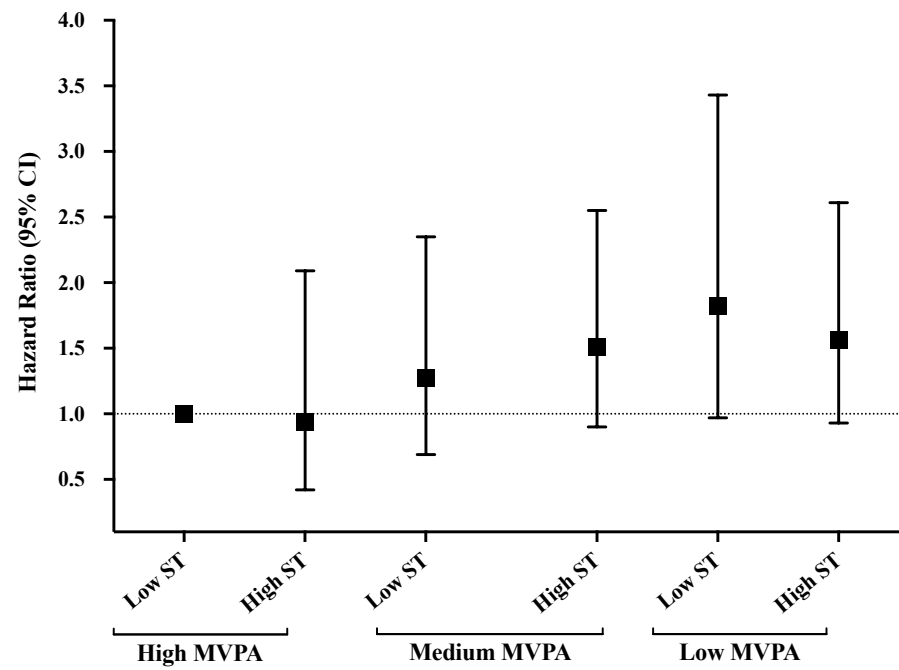


Figure 2. Joint associations of sedentary time, physical activity, and major adverse cardiovascular events in community-dwelling older adults (model 4)



Supplementary table 1. Stratified associations of sedentary time, physical activity, and major adverse cardiovascular events in community-dwelling older adults

	High MVPA		Medium MVPA		Low MVPA	
	Low ST	High ST	Low ST	High ST	Low ST	High ST
Model 1	Ref	1.08 (0.49; 2.38)	Ref	1.56 (0.88; 2.75)	Ref	0.91 (0.58; 1.61)
Model 2	Ref	1.10 (0.47; 2.55)	Ref	1.43 (0.75; 2.71)	Ref	0.81 (0.47; 1.40)
Model 3	Ref	0.83 (0.31; 1.97)	Ref	1.32 (0.69; 2.52)	Ref	0.85 (0.49; 1.47)
Model 4	Ref	0.94 (0.39; 2.26)	Ref	1.25 (0.58; 2.67)	Ref	1.12 (0.52; 2.42)

Data are presented as Hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval (CI).

Model 1: crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity, or sedentary time. **Model 3:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity or sedentary time, hypertension, diabetes, and obesity. **Model 4:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity or sedentary time, hypertension, diabetes, obesity, and non-fatal MACEs at baseline.

Supplementary table 2. Joint associations of sedentary time, physical activity, and major adverse cardiovascular events in community-dwelling older adults

		High MVPA		Medium MVPA		Low MVPA	
		Low ST	High ST	Low ST	High ST	Low ST	High ST
Model 1	Ref						
		1.16 (0.53; 2.56)	1.48 (0.81; 2.67)	2.29 (1.41; 3.71)	3.04 (1.69; 5.45)	2.98 (1.93; 4.62)	
Model 2	Ref						
		1.06 (0.48; 2.36)	1.45 (0.79; 2.66)	1.76 (1.05; 2.95)	2.32 (1.25; 4.32)	2.09 (1.28; 3.39)	
Model 3	Ref						
		0.94 (0.42; 2.09)	1.27 (0.69; 2.35)	1.53 (0.90; 2.57)	1.86 (1.00; 3.50)	1.63 (0.98; 2.70)	
Model 4	Ref						
		0.94 (0.42; 2.09)	1.27 (0.69; 2.35)	1.51 (0.90; 2.55)	1.82 (0.97; 3.43)	1.56 (0.93; 2.61)	

Data are presented as Hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval (CI).

Model 1: crude model; **Model 2:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity, or sedentary time. **Model 3:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity or sedentary time, hypertension, diabetes, and obesity. **Model 4:** adjusted for age, sex, skin color, schooling, economic level, smoking, alcohol consumption, physical activity or sedentary time, hypertension, diabetes, obesity, and non-fatal MACEs at baseline.

SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA

NOTA À IMPRENSA

Atividade física e comportamento sedentário : implicações para saúde cardiovascular

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e representam um grande desafio para a saúde pública. Por isso, entender e controlar os fatores de risco, como pressão alta, obesidade, elevada circunferência da cintura, e outros indicadores cardiometabólicos (e.g., a soma dos indicadores mencionados) é essencial para prevenir o agravamento desses problemas. Entre os comportamentos que podemos mudar para auxiliar nesses aspectos, ganham destaque o nível de atividade física e o tempo que passamos sentados ou deitados (sem contar o tempo de sono). Enquanto se movimentar regularmente ajuda a proteger a saúde, passar muitas horas sentado pode aumentar o risco de doenças.

Para investigar melhor essa relação, estudos têm utilizado diferentes estratégias de análise: 1) avaliando o efeito isolado de cada comportamento, 2) estratificando os resultados por níveis de atividade física ou 3) combinando os dois comportamentos. Essas análises mostram que o excesso de tempo sentado aumenta o risco cardiovascular, principalmente entre quem pratica pouca atividade física. Já se manter ativo ajuda a reduzir os danos, mas não elimina completamente o efeito negativo do tempo sentado. O pior cenário é a combinação de muita inatividade com pouca movimentação. No entanto, a maioria dessas pesquisas foram feitas em países ricos, e ainda faltam estudos em países como o Brasil (país de baixa-média renda), bem como utilizando diferentes abordagens estatísticas.

Pensando nisso, os pesquisadores Charles Lucena (Universidade Federal de Pelotas), Eduardo Caldas Costa (Univerisdade Federal do Rio Grande do Norte) e Inácio Crochemore (Universidade Federal de Pelotas), junto com outros pesquisadores do Brasil e do mundo, buscaram entender como o tempo sentado e a atividade física se associam aos fatores de risco cardiovascular (e.g., pressão arterial, circunferencia da cintura, etc.) e aos eventos cardiovasculares maiores (e.g., mortalidade, infarto agudo do miocárdio, etc.) em uma população adulta e idosa no Sul do Brasil.

O nosso estudo de revisão sistemática, basicamente mostrou que o aumento dos níveis de atividade física está inversamente associado com a eventos cardiovasculares, ou seja, quanto maior o nível de atividade física, menor é a probabilidade de algum evento cardiovascular. Enquanto que um maior nível de comportamento sedentário está associado com uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares. Encontramos, também, que você ter altos níveis de atividade física não elimina, por completo, o efeito danoso do comportamento sedentário.

Um dos estudos, realizado com uma população idosa na cidade de pelotas, com faixa etária de 60-80 anos, durante quase 3 anos, demonstrou que a prática de atividade física está consistentemente associada a um menor risco de desenvolver doenças cardiovasculares, enquanto o tempo excessivo em comportamento sedentário pode aumentar esse risco, especialmente entre as pessoas menos ativas. Mesmo assim, a atividade física não elimina completamente os efeitos negativos do sedentarismo, e o pior cenário para a saúde cardiovascular é a combinação de pouca atividade física com muito tempo sentado. Por outro lado, um outro estudo realizado na coorte de 1982 na cidade de Pelotas, não encontrou associação clara entre o tempo sedentário e fatores de risco cardiometabólicos após os devidos ajustes estatísticos, sugerindo que os efeitos do tempo sentado, bem como atividade física, podem variar conforme o desfecho analisado e o contexto da população estudada.

Em conclusão, os pesquisadores destacam que os resultados reforçam a importância de reduzir o tempo sentado e manter uma rotina regular de atividade física para proteger a saúde do coração — evidência essa baseada, em grande parte, em estudos realizados fora do Brasil. De modo geral, adotar hábitos mais ativos no cotidiano pode ser uma estratégia simples e eficaz para prevenir doenças cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida de adultos e idosos. No entanto, é importante reconhecer que, no contexto brasileiro, manter uma rotina fisicamente ativa nem sempre é uma questão de escolha individual. Barreiras estruturais, como falta de segurança, ausência de espaços públicos adequados e desigualdades no acesso a oportunidades de lazer, limitam a prática de atividade física para grande parte da população. Nesse sentido, políticas públicas devem assumir um papel central na promoção da atividade física, ampliando o acesso a ambientes seguros e de qualidade que incentivem um estilo de vida mais ativo.

CONCLUSÃO

O objetivo dessa tese foi investigar as associações independentes, estratificadas e conjuntas entre o tempo em comportamento sedentário e os níveis de atividade física com fatores de risco cardiometabólicos e eventos cardiovasculares maiores em adultos e idosos brasileiros, utilizando dados observacionais de base populacional e evidências da literatura científica global. A partir disso, busca-se compreender como esses comportamentos interagem entre si, oferecendo subsídios para políticas públicas mais eficazes e contextualizadas em países de baixa e média renda, como o Brasil.

Os achados desta tese reforçam que o tempo em comportamento sedentário e a prática de atividade física são dimensões complementares — mas não intercambiáveis — na determinação do risco cardiovascular. Embora mover-se mais e sentar-se menos sejam recomendações válidas em qualquer parte do mundo, os dados aqui apresentados mostram que, no Brasil, tais comportamentos são moldados por barreiras estruturais que transcendem a vontade individual.

Praticar atividade física regularmente protege o coração, mas não neutraliza completamente os efeitos adversos de longos períodos sentado. O pior cenário para a saúde cardiovascular é justamente aquele que combina elevado tempo sentado com baixos níveis de movimento — realidade comum em regiões marcadas por desigualdades. Por outro lado, em alguns contextos, os efeitos do comportamento sedentário sobre os fatores de risco cardiometabólicos parecem ser atenuados ou mesmo inexistentes, sugerindo que a relação entre esses comportamentos e a saúde não é universal, mas depende fortemente do desfecho analisado, das condições locais e da metodologia empregada.

Assim, esta tese contribui para a construção de uma compreensão mais refinada e situada da relação entre atividade física, tempos sedentário e saúde no Brasil, ressaltando a urgência de políticas públicas que não apenas promovam a atividade física, mas que também enfrentem as raízes sociais e urbanas do comportamento sedentário. No fim das contas, saúde cardiovascular não é apenas uma questão de escolhas individuais — é uma questão de justiça social.