HADASSA CAMPOS SANTOS

**Associação de etnia auto referida e ancestralidade genética
com fatores de risco de doença cardiovascular em uma
amostra populacional brasileira: ELSA – Brasil**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na biblioteca da FMUSP)

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo

Orientador: Dr. Alexandre da Costa Pereira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Hadassa Campos

Associação de etnia auto referida e ancestralidade genética com fatores de risco cardiovascular em uma amostra populacional brasileira : ELSA - Brasil / Hadassa Campos Santos. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Alexandre da Costa Pereira.

Descritores: 1.Doenças cardiovasculares 2.Dislipidemias 3.Grupos étnicos 4.Hereditariedade 5.Marcadores genéticos

USP/FM/DBD-075/15

Dedico esse trabalho aos meus pais, Maria e João, pelo suporte incondicional por meio de palavras, atitudes, carinho e confiança me fizeram acreditar que nenhum obstáculo durante a jornada da vida é intransponível.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Dr. Alexandre da Costa Pereira que foi fundamental para o meu desenvolvimento científico, me conduzindo de forma sábia durante esses anos e me ajudando a me tornar mestre. Com suas habilidades e características ímpares você proporcionou um ambiente de trabalho rico e agradável, promoveu o aprendizado continuado por meio de reuniões e discussões ricas em conteúdo, sem perder o bom humor. Sem dúvida meu maior exemplo de profissional. Ainda estou para descobrir como pode haver tanto conhecimento de diversas áreas em uma mesma pessoa. É sempre um prazer trabalhar com você.

À Andréa Horimoto, uma pessoa extraordinária que me acolheu quando cheguei ao laboratório e foi essencial para a minha formação desde então, dedicando boa parte do seu tempo me ensinando programação, análises de bioinformática e de genética de populações quando eu não tinha a menor ideia do que eram essas coisas. Sempre disposta a me ouvir, discutir resultados, a me ajudar a pensar na resolução de problemas. Sempre me incentivando e me aconselhando não apenas em relação ao meu trabalho mas também em relação à vida. Muito obrigada pela amizade, carinho, cumplicidade, companheirismo e apoio dentro e fora do laboratório.

À Nubia e Luz Marina, companheiras de equipe no grupo de Bioinformática, obrigada pela paciência em me explicar, ensinar e ajudar com os modelos estatísticos que eu precisei utilizar. Obrigada também pela amizade e pelo companheirismo a mim dedicados.

Ao Tiago Fragoso que fez uso de sua didática peculiar e paciência para me ensinar a montar e a pensar e discutir minhas primeiras análises estatísticas me dando suporte sempre que precisei não apenas durante o período que estive conosco mas também depois disso e até hoje. Você tem o dom de fazer o difícil parecer não fácil, mas tangível. Foi um prazer muito grande trabalhar com você. Obrigada pela amizade, pelas boas risadas e pelo companheirismo no trabalho. Sucesso sempre!

Ao Vytor Hugo que me ensinou genotipar, me ajudou organizar milhares e milhares de amostras tornando o trabalho menos desesperador. Foi amigo, companheiro, e em muitos momentos foi a calma que me faltava. Obrigada pela paciência nos meus momentos de teimosia. Desejo todo sucesso pra você!

Às amigas Bia e Kally que toparam sair do Paraná e encarar a metrópole São Paulo, não foi fácil mas juntas aqui nos apoiamos e sobrevivemos bem. Tem sido bom saber que posso contar com vocês pro que der e vier. Obrigada pelo apoio e pelos inúmeros momentos de descontração dentro e fora do laboratório.

Aos amigos da genética pela ajuda com os experimentos e pelo companheirismo nos almoços e nas confraternizações festivas, fazendo do laboratório um ambiente mais caloroso.

À Renata Alonso, Marcio, Nilse, Mariana e Ana Claudia pelo apoio em todo desenvolvimento técnico e pelo imenso suporte na resolução de problemas.

À Maúde, Silvana, Luciana, Felícia, Rosângela, Ana, e Lúcia por todo apoio com as burocracias.

À minha família pelo suporte 24 horas por dia, sete dias por semana, com quem eu compartilho todas as minhas reclamações, meus desesperos e minhas alegrias e minhas vitórias. Obrigada por me passar segurança e por me manter e me incentivar a continuar mesmo quando não parecia mais possível. Sem vocês eu não chegaria aonde cheguei.

À FAPESP, CNPq, Ministério da Saúde, DECIT, FNDCT, FINEP e CAPES agradeço pelo apoio financeiro para a execução desse trabalho.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

“O segredo da criatividade está em dormir bem e abrir a mente às possibilidades infinitas. O que é um homem sem sonhos?”

Albert Einstein

SUMÁRIO

Lista de Abreviações.....	i
Lista de Símbolos	iv
Lista de Tabelas	v
Lista de Figuras	vii
Resumo	viii
Summary	ix
1. Introdução	1
1.1. Um breve histórico da miscigenação brasileira	2
1.2. Etnias e doenças cardiovasculares	4
2. Objetivos	6
3. Capítulo 1 - Associação de Etnia Auto-declarada com Fatores de Risco de Doenças Cardiovasculares em uma Amostra Urbana da População Brasileira	7
3.1. Metodologia de Estudo	8
3.1.1. População de estudo	8
3.1.2. Variáveis e covariáveis.....	8
3.1.3. Análise estatística	9
3.2. Resultados	10
3.2.1. População de estudo	10
3.2.2. Etnia auto-declarada e fatores de risco cardiovasculares.....	12
3.3. Discussão	18
4. Capítulo 2 – Diferenças na associação dos níveis séricos de triglicerídeos, HDL-c e índice TG/HDL-c com etnia auto-declarada no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) 21	
4.1. Metodologia de Estudo	22
4.1.1. População	22
4.1.2. Variáveis e covariáveis.....	23
4.1.3. Análise estatística	24
4.2. Resultados	25
4.2.1. População de estudo	25
4.2.2. Não viés de diagnóstico significativo que explique os resultados observados. 27	
4.2.3. Efeito de etnia gênero-específico.....	27
4.2.4. Negros são associados com melhor perfil lipídico e a associação não é influenciada por ajustes socioeconômicos	28
4.2.5. Diferenças na ingestão de lipídio e energia entre etnias não explicam os resultados observados	37

4.3.	Discussão	38
5.	Capítulo 3 - Determinação de Um Painel de Marcadores Informativos de Ancestralidade ..	43
5.1.	Metodologia de Estudo	45
5.1.1.	População	45
5.1.2.	Dados de genotipagem	46
5.1.3.	Análise estatística	47
5.1.4.	Seleção do conjunto mínimo de AIMs	47
5.1.5.	Seleção por PCA	48
5.1.6.	Seleção pelo algoritmo gerador de AIMs (Galanter et al.)	48
5.1.7.	Adequação do conjunto mínimo de AIMs em relação a diferentes populações de referência	49
5.1.8.	Relação entre ancestralidade genética e um alelo associado com pigmentação da pele	53
5.2.	Resultados	53
5.2.1.	Estrutura populacional e ancestralidade global	53
5.2.2.	Minimum set of AIMs	54
5.2.3.	Adequação dos AIMs a diferentes populações de referência	58
5.2.4.	Relação entre ancestralidade Genética e rs1426654, associado com pigmentação da pele	60
5.3.	Discussão	61
6.	Capítulo 4 – Ancestralidade genética dos participantes ELSA-Brasil e sua associação com níveis séricos de lipídios.	65
6.1.	Metodologia de Estudo	66
6.1.1.	Amostras	66
6.1.2.	Genotipagem	66
6.1.3.	Análise de ancestralidade	67
6.1.4.	Análise de associação entre ancestralidade genética e etnia auto referida	67
6.1.5.	Análise de associação entre ancestralidade genética e níveis lipídicos	67
6.2.	Resultados e Discussão	68
6.2.1.	Genotipagem e análise de ancestralidade	68
6.2.3.	Associação de ancestralidade genética com níveis lipídicos	73
7.	Conclusão	76
8.	Anexos	78
9.	Referências bibliográficas	93

Lista de Abreviações

1000 G	1000 Genomes
AFR	Africano
AIMs	do inglês; Ancestry Informative Markers
AMR	Ameríndio
ANOVA	do inglês; Analysis of variance
ASW	do inglês; Americans of African Ancestry in SW USA
ATP	do inglês; Adult Treatment Panel
AVC	Acidente vascular cerebral
BA	Bahia
CA	Califórnia
CEU	do inglês; Utah Residents (CEPH) with Northern and Western European ancestry
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CVD	do inglês; Cardiovascular disease
DCV	Doença cardiovascular
DNA	do inglês; Deoxyribonucleic acid
dp	Desvio padrão
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Brasil
ES	Espírito Santo
EUA	Estados Unidos da América
EUR	Europeu
GBR	do inglês; British in England and Scotland
HapMap	do inglês; Haplotype Map
HDL-c	do inglês; High Density Lipoprotein – cholesterol

HGDP	do inglês; Human Genome Diversity Project
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBS	do inglês; Iberian population in Spain
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
LDL-c	do inglês; Low Density Lipoprotein – cholesterol
LIPC	Gene da lipase hepática
LPL	do inglês; Lipoprotein lipase
LSBL	do inglês; Locus Specific Branch Length
LWK	do inglês; Luhya in Webuye, Kenya
MEX	do inglês; Mexican Ancestry from Los Angeles USA
MG	Minas Gerais
mtDNA	do inglês; Mitochondrial DNA
N	Número total
NHANES	do inglês; National Health and Nutrition Examination Survey
PC	do inglês; Principal Component
PCA	do inglês; Principal Components Analysis
PCR	do inglês; Polymerase Chain Reaction
RJ	Rio de Janeiro
RS	Rio Grande do Sul
SM	Salário mínimo
SNP	do inglês; Single Nucleotide Polymorphisms
SP	São Paulo
TG	Triglicerídeos e/ou do inglês; Triglycerides
Total-c	do inglês; Total cholesterol
TSI	do inglês; Toscani in Italia

USA	do inglês; United States of America
vs	Versus
YRI	do inglês; Yoruba in Ibadan, Nigera

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
~	Aproximadamente
®	Marca registrada
dL	Decilitro
g	Grama
Kb	Quilobase
Kcal	Quilocaloria
mg	Miligrama
R\$	Reais
r^2	Coefficiente de desequilíbrio de ligação
TM	Trade mark
χ^2	Qui-quadrado

Lista de Tabelas

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO CORAÇÕES DO BRASIL, ESTRATIFICADA POR REGIÃO.	11
TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO CORAÇÕES DO BRASIL ESTRATIFICADA POR ETNIA AUTO-RELATADA.	13
TABELA 3: REGRESSÃO LOGÍSTICA DE FATORES SOCIOECONÔMICOS E COMPORTAMENTAIS ENTRE OS GRUPOS ÉTNICOS DA POPULAÇÃO CORAÇÕES DO BRASIL.....	14
TABELA 4: ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM HIPERTENSÃO E HIPERCOLESTEROLEMIA NA POPULAÇÃO CORAÇÕES DO BRASIL. UTILIZANDO AS VARIÁVEIS RENDA E NÍVEL EDUCACIONAL COMO CATEGÓRICAS.	15
TABELA 5: ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM HIPERTENSÃO E HIPERCOLESTEROLEMIA NA POPULAÇÃO CORAÇÕES DO BRASIL. UTILIZANDO AS VARIÁVEIS RENDA E NÍVEL EDUCACIONAL COMO CONTÍNUAS.	16
TABELA 6: ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM HIPERTENSÃO E HIPERCOLESTEROLEMIA NA POPULAÇÃO CORAÇÕES DO BRASIL. UTILIZANDO AS VARIÁVEIS RENDA E NÍVEL EDUCACIONAL COMO CONTÍNUAS. BASE DE DADOS ESTRATIFICADA POR REGIÕES DO PAÍS.	17
TABELA 7: ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS CONTÍNUAS RENDA E NÍVEL EDUCACIONAL ASSOCIADAS COM HIPERTENSÃO E HIPERCOLESTEROLEMIA. ANÁLISE ESTRATIFICADA POR ETNIA.....	18
TABELA 8: COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E FATORES DE RISCO PARA DISLIPIDEMIA ENTRE GRUPOS ÉTNICOS DO ELSA-BRASIL.....	26
TABELA 9: COMPARAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO EM PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL ESTRATIFICADO POR GÊNERO E ETNIA.	32
TABELA 10: MODELOS AJUSTADOS PARA ETNIA AUTO RELATADA, TRIGLICERÍDEOS, TOTAL-C, HDL-C, AND LDL-C EM PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL. ANÁLISE GLOBAL E ESTRATIFICADA POR NÍVEL EDUCACIONAL.....	33
TABELA 11: MODELOS AJUSTADOS PARA DISLIPIDEMIA BIOQUÍMICA, BAIXO HDL-C E ÍNDICE TG/HDL-C EM PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL. ANÁLISE ESTRATIFICADA POR GÊNERO.....	34
TABELA 12: MODELOS AJUSTADOS PARA DISLIPIDEMIA BIOQUÍMICA, BAIXO HDL-C E ÍNDICE TG/HDL-C EM PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL. ANÁLISE GLOBAL E ESTRATIFICADA POR NÍVEL EDUCACIONAL.....	35
TABELA 13: B-COEFICIENTE E P-VALOR OS TERMOS DE INTERAÇÃO : ETNIA-GÊNERO, ETNIA-RENDA E ETNIA-NÍVEL EDUCACIONAL, NO ELSA-BRASIL.	36
TABELA 14: B-COEFICIENTES E P-VALORES PARA MODELOS AJUSTADOS ONDE, INGESTA ENERGÉTICA COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE E LIPÍDEOS COMO VARIÁVEIS DEPENDENTES.....	37

TABELA 15: MODELOS AJUSTADOS PARA DISLIPIDEMIA AUTO DECLARADA, TRIGLICERÍDEOS, TOTAL-C, HDL-C, LDL-C, DISLIPIDEMIA BIOQUÍMICA, BAIXO HDL-C, ÍNDICE TG/HDL-C. ANÁLISE GLOBAL E ESTRATIFICADA POR GÊNERO.	39
TABELA 16: ESQUEMA DE SELEÇÃO DO PAINEL DE SNPs POR DIFERENTES METODOLOGIAS. ESSA TABELA APRESENTA O NÚMERO DE SNPs QUE COMPÕE CADA PAINEL E O TOTAL DE PAINÉIS.....	49
TABELA 17: RELAÇÃO DAS POPULAÇÕES DE REFERÊNCIA UTILIZADAS, PERTENCENTES AOS PROJETOS HAPMAP3, HGRP E 1000 GENOMES (1000G).	51
TABELA 18: COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS DE POPULAÇÕES DE REFERÊNCIA.	52
TABELA 19: CORRELAÇÕES DE SPEARMAN (RHO) ENTRE AS ANCESTRALIDADES INDIVIDUAIS INFERIDAS PELOS ~300 MIL SNPs COMUNS E AS ANCESTRALIDADES INFERIDAS PELOS 192 AIMS. CONSIDERANDO OS DIFERENTES GRUPOS DE POPULAÇÕES DE REFERÊNCIA ANALISADOS COM OS 192 AIMS.	60
TABELA 20: CORRELAÇÕES DE SPEARMAN (RHO) ENTRE AS ANCESTRALIDADES INDIVIDUAIS INFERIDAS PELOS 192 AIMS UTILIZANDO AS POPULAÇÕES DE REFERÊNCIA ORIGINAIS E AS ANCESTRALIDADES UTILIZANDO OS DIFERENTES GRUPOS DE REFERÊNCIA.....	60
TABELA 21: PROPORÇÃO DE ANCESTRALIDADE GENÉTICA (USANDO 370 MIL SNPs) E FREQUÊNCIA ALÉLICA DO RS1426654 (COR DA PELE) NAS COORTES EPIGEN.....	61
TABELA 22: B-COEFICIENTE DAS ASSOCIAÇÕES ENTRE ANCESTRALIDADE GENÉTICA E O RS1426654 (ALELO G) NAS COORTES EPIGEN.	61
TABELA 23: PROPORÇÃO MÉDIA DE ANCESTRALIDADE GENÉTICA DOS INDIVÍDUOS DE QUATRO CENTROS DE INVESTIGAÇÃO DO ELSA-BRASIL.	68
TABELA 24: RESULTADOS DE OUTROS ESTUDOS PARA A PROPORÇÃO MÉDIA DE ANCESTRALIDADE GENÉTICA INDIVIDUAL.	69
TABELA 25: PROPORÇÕES DE ANCESTRALIDADE POR ETNIA AUTO-DECLARADA PARA OS INDIVÍDUOS ELSA-SP..	69
TABELA 26: COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DAS COORTES ELSA-SP ENTRE OS TRÊS PRINCIPAIS GRUPOS ÉTNICOS.....	73
TABELA 27: COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA DISLIPIDEMIA ENTRE GRUPOS ÉTNICOS DO ELSA-SP, ANTES DO AJUSTE.	74
TABELA 28: MODELOS AJUSTADOS PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE ETNIA AUTO REPORTADA E TRIGLICÉRIDES, HDL-C, LDL-C, BAIXO HDL-C E ÍNDICE TG/HDL-C EM PARTICIPANTES DO ELSA-SP. ANÁLISE GLOBAL E ESTRATIFICADA POR GÊNERO.	74
TABELA 29: MODELOS AJUSTADOS PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE ANCESTRALIDADE E TRIGLICÉRIDES, HDL-C, LDL-C, BAIXO HDL-C E ÍNDICE TG/HDL-C EM PARTICIPANTES DO ELSA-SP. ANÁLISE GLOBAL E ESTRATIFICADA POR GÊNERO.	75

Lista de Figuras

FIGURA 1: DIAGRAMAS DE VENN DE DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIA.	30
FIGURA 2: ESQUEMA DE SELEÇÃO DO PAINEL DE AIMS.....	50
FIGURA 3: RESULTADOS DO PCA.....	55
FIGURA 4: PROPORÇÃO DE MISCIGENAÇÃO POR INDIVÍDUO.	56
FIGURA 5: CORRELAÇÕES DA ANCESTRALIDADE NO PROCESSO DE SELEÇÃO DO PAINEL.	57
FIGURA 6: COMPARAÇÃO, A NÍVEL INDIVIDUAL, ENTRE A ANCESTRALIDADE GENÉTICA INFERIDA PELOS ~370 MIL SNPs E A ANCESTRALIDADE INFERIDA PELOS 192 AIMS.....	59
FIGURA 7: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA PROPORÇÃO DE ANCESTRALIDADE GENÉTICA PARA INDIVÍDUOS AUTODECLARADOS COMO BRANCOS.	70
FIGURA 8: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA PROPORÇÃO DE ANCESTRALIDADE GENÉTICA PARA INDIVÍDUOS AUTODECLARADOS COMO PARDO/MULATOS.	70
FIGURA 9: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA PROPORÇÃO DE ANCESTRALIDADE GENÉTICA PARA INDIVÍDUOS AUTO-DECLARADOS COMO NEGROS.	71
FIGURA 10: CURVAS DE PROBABILIDADES DE AUTO-DECLARAÇÃO ÉTNICA DADA A ANCESTRALIDADE.	72

Resumo

Santos HC. *Associação de etnia auto referida e ancestralidade genética com fatores de risco de doença cardiovascular em uma amostra populacional brasileira: ELSA – Brasil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo e a etnia do indivíduo tem uma importante influência no diagnóstico e tratamento dessas doenças. No entanto, as bases das disparidades étnicas ainda não estão completamente esclarecidas. O estudo de uma população com alta miscigenação genética fornece potenciais maneiras de compreender a influência genética na determinação de fenótipos de doenças complexas, como as cardiovasculares, em raízes ancestrais comuns. O presente estudo teve como objetivo principal associar etnia auto referida e ancestralidade genética em indivíduos de uma coorte brasileira com fatores de risco para doenças cardiovasculares. Identificamos associação entre etnia auto referida e hipertensão arterial, acidente vascular cerebral (AVC) e hipercolesterolemia. Analisando a hipercolesterolemia com mais detalhes, encontramos associação de etnia com níveis séricos de triglicerídeos (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e índice TG/HDL-c. Essas associações foram fortemente dependentes de confundidores socioeconômicos, mas variações existem na força e direção de cada padrão. No entanto, observamos que o efeito de etnia persistiu mesmo após todas as correções. Em seguida derivamos um painel de marcadores para inferir ancestralidade genética continental, para os componentes ancestrais africano, europeu e ameríndio, e determinamos as proporções de ancestralidade na nossa população de estudo. Na sequência, conduzimos análises de associação entre ancestralidade genética e níveis séricos de lipídios, a fim de estudarmos uma variável menos influenciada por fatores socioeconômicos. Nessas análises encontramos associação entre a ancestralidade ameríndia e níveis séricos de HDL-c. Entender porque essa heterogeneidade existe pode prover importantes pistas sobre as razões para uma importante parte das disparidades étnicas em doenças cardiovasculares.

Descritores: Doenças cardiovasculares; Dislipidemias; Grupos étnicos; Hereditariedade; Marcadores genéticos.

Summary

Santos HC. *Association of self-reported ethnicity and genetic ancestry with cardiovascular risk factors in a Brazilian population sample: ELSA – Brazil* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina”, Universidade de São Paulo; 2015.

Cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of morbidity and mortality in the world and ethnicity plays an important influence on diagnosis and treatment of these diseases. However, the basis of these ethnic disparities is not fully understood. Studying a population with a high genetic admixture allows potential ways to understand the genetic influence on determination of complex disease phenotypes, such as cardiovascular, in common ancestral roots. The present study had as main aim associating self-reported ethnicity and genetic ancestry in individuals from a Brazilian cohort which have risk factors for cardiovascular diseases. We identified association between self-reported ethnicity and arterial hypertension, stroke, and hypercholesterolemia. Analyzing hypercholesterolemia more deeply, we found association of ethnicity with serum levels of triglycerides (TG), high density lipoprotein - cholesterol (HDL-c), and TG/HDL-c index. These associations were strongly dependent on socioeconomic confounders, but there are variations in the strength and direction of each pattern. However, we observed that the ethnicity effect persisted even after all adjustments. Following, we derived a panel of markers to infer continental genetic ancestry for African, European and Amerindian ancestral components, and we have determined the ancestral proportions of ancestry in our study population. After that, we conducted association analysis between genetic ancestry and lipids serum levels, in order to study a variable which is less influenced by socioeconomic factors. In these analyzes we found association between Amerindian ancestry and serum levels of HDL-c. Understanding why there is this heterogeneity can provide important clues about the reason for an important part of ethnic disparities in cardiovascular diseases.

Descriptors: Cardiovascular disease; Dyslipidemias; Ethnic groups; Heredity; Genetic markers.

1. Introdução

Doenças cardiovasculares são a causa número um de mortes no mundo, sendo responsável por 30% das mortes ocorridas em 2008 (1). No Brasil, estima-se que 31.3% das mortes ocorridas em 2009 foram causadas por DCVs (2), liderando as causas de morbidade e mortalidade, o que representa um grave problema de saúde pública (3).

Embora os números sejam altos houve uma diminuição na taxa de mortalidade dessa classe de doenças considerando o período de 2000 a 2012; no ano 2000 a taxa de mortalidade foi 288,8 mortes causadas por DCVs por 100.000 habitantes, em 2012, a taxa caiu para 214,2 (4). Muitas políticas vêm sendo desenvolvidas visando reduzir esses valores e as estatísticas tem mostrado algum sucesso nesse sentido em longo prazo.

Os principais fatores de risco comportamentais para doenças cardiovasculares são: alimentação inadequada, sedentarismo, tabagismo e uso nocivo do álcool. Níveis elevados de lipídios no sangue, hipertensão arterial, diabetes, excesso de peso e obesidade constituem os fatores de risco metabólicos, também chamados de intermediários, os quais podem ser influenciados pela inatividade e alimentação inadequada. Outros determinantes das doenças cardiovasculares são estresse, pobreza e hereditariedade que também podem ser considerados como os fatores que desencadeiam os demais fatores de risco (1).

Estudar os principais grupos de risco envolvidos permite o desenvolvimento de metodologias melhor direcionadas a eles. Essa abordagem é fundamental para que obtenhamos ainda mais sucesso ao longo dos anos na redução da taxa de mortalidade por DCVs.

1.1. Um breve histórico da miscigenação brasileira

O Brasil é um país com uma população altamente miscigenada, tendo como principais ancestrais Europeus (colonizadores), africanos (principalmente escravos) e nativos americanos, como resultado da história da nossa colonização (5). Isso significa que a população brasileira é o resultado de cerca de cinco séculos de cruzamentos entre pessoas desses três continentes principalmente. Essa miscigenação pode ser observada pelos resultados do censo 2010 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Nele 47,75% se

autodeclararam brancos, 43,05 reportaram ser mulato-pardos, 7,63% negros, 1,11% amarelos, 0.45% se declararam indígenas e 0,01% não reportaram cor ou raça (6).

O início da colonização brasileira envolveu somente homens, as imigrações de mulheres europeias durante o primeiro século foi insignificante (7). Assim os primeiros brasileiros surgiram da união entre homens europeus e mulheres ameríndias. Durante o período de 1500 – 1808, aproximadamente quinhentos mil portugueses, a maioria homens, chegaram ao Brasil. Com exceção de um número desconhecido de colonizadores holandeses que chegaram durante as 30 anos de domínio holandês no nordeste do Brasil no século 17, Portugal foi a única origem significativa de imigrantes europeus para o Brasil até 1808 (8). Começando na metade do século 16 e continuando até 1855, aproximadamente quatro milhões de escravos africanos foram trazidos para o Brasil (9). Em 1808 a corte portuguesa, fugindo das tropas de Napoleão, mudou-se para o Brasil e abriu seus portos para comércio com outras nações. Logo em seguida colonos de outros países entraram no Brasil por esses portos. Durante o período de 1820 – 1975, 5.686.133 imigrantes, maioria europeus, foram oficialmente registrados no Brasil (9). Imigrantes portugueses e italianos vieram quase na mesma quantidade (compreendendo cerca de 70% do total), seguidos por imigrantes da Espanha, Alemanha, Síria, Líbano e Japão (10). Desde então, todos esses grupos étnicos têm se relacionado uns com os outros em maior ou menor grau, os brasileiros, portanto, formam uma das populações mais miscigenadas do mundo.

Um estudo com DNA mitocondrial (mtDNA) de 247 brasileiros brancos, selecionados aleatoriamente de diferentes regiões, revelou uma contribuição materna surpreendentemente alta de ameríndias (33%) e africanas (28%) para o total de mtDNA. Assim, os brasileiros dos dias de hoje ainda carregam a impressão genética da fase de colonização: a população pioneira colonial tipicamente tinha ancestralidade ameríndia e, após algumas gerações, a ancestralidade africana foi aumentando na linhagem materna (11). Uma análise similar foi realizada em 200 homens brasileiros (um subconjunto dos 247 indivíduos genotipados para o mtDNA). Os autores demonstraram que a grande maioria dos cromossomos Y em homens brancos brasileiros, era de origem europeia, com uma frequência muito baixa de cromossomos da África subsaariana e uma completa ausência de contribuição ameríndia, independente da região de origem dos indivíduos (12). Esses dois estudos juntos, têm recapitulado a dinâmica de miscigenação ocorrida ao longo dos séculos passados no Brasil, culminando com a incrível diversidade racial observada hoje.

1.2. Etnias e doenças cardiovasculares

Muitos estudos mostram que a etnia de um indivíduo pode afetar a saúde do coração pela influência de dois determinantes principais: genético e ambiental. A influência genética é explicada pelo fato de que pessoas com ancestralidade geográfica comum compartilham regiões no genoma e consequentemente possuem mutações comuns, perfis genéticos semelhantes. Por causa de muitas dessas mutações estarem relacionadas com o risco DCVs (13), a similaridade étnica pode conferir similaridade ao risco de doenças.

Os efeitos ambientais sobre indivíduos da mesma etnia incluem práticas culturais, nível de estresse, escolaridade e acesso a serviços de saúde. O Whitehall II Epidemiological Study, analisou a influência do status socioeconômico, especificamente o nível de emprego, na doença coronária subclínica em indivíduos europeus. Os resultados indicam que baixo nível de emprego está relacionado com maior avanço na doença coronária subclínica, como indicado pela calcificação arterial independentemente do estilo de vida, fatores de risco biológicos e psicossociais, no entanto as vias pelas quais essa associação ocorre não estão claras (14).

Karasek (2008) propôs uma teoria de desenvolvimento de capacidade de controle interno de alto nível em organismos complexos. Um formato teórico de associação de partes (controlador-sistema-ambiente), ou seja, o modelo associativo demanda-controle resultante descreve o processo pelo qual organismos podem modificar-se em níveis mais baixos de complexidade equivalente a doença crônica ou organizar-se em níveis maiores de complexidade. O autor sugere que a deficiência de alto nível por si (por exemplo, baixo controle de situações sociais), poderia ser suficiente na explicação de doenças, sem uma maior contribuição de deficiências de baixo nível, como as deficiências biomoleculares (15).

Raça e saúde é um tema controverso no Brasil (16), apesar de haver indicadores de desigualdades sociais na saúde (17,18). Estudos científicos que abordem o impacto das desigualdades raciais nas doenças são escassos. Não podemos, portanto, desconsiderar que raça/etnia são conceitos socioculturais, portanto carregam um viés de classificação. Desta forma, além de raça/etnia auto-declarada é necessário incluir nas pesquisas uma classificação livre de tal viés, que seria a ancestralidade de cada indivíduo determinada geneticamente. Sendo assim, visando contribuir para o melhor entendimento das disparidades raciais em relação à saúde, o

presente projeto de pesquisa teve como objetivo estudar como se dá a relação entre etnia auto-declarada e ancestralidade genética com DCVs, de forma que possamos esclarecer o que das diferenças raciais em saúde é determinado geneticamente do que é devido a fatores ambientais.

2. Objetivos

O presente projeto de pesquisa teve como objetivo principal:

- Associar ancestralidade genética e etnia auto-declarada com fatores de risco de doenças cardiovasculares em indivíduos de uma população brasileira.

Objetivos específicos:

- Associar etnia auto-declarada com fatores de risco para doença cardiovascular: hipertensão, hipercolesterolemia, níveis lipídicos e acidente vascular cerebral;
- Genotipar os indivíduos amostrados para os marcadores que definem a ancestralidade genética;
- Determinar a ancestralidade genética de cada indivíduo;
- Associar ancestralidade genética com níveis lipídicos;
- Realizar a correção dos modelos para possíveis confundidores da associação.

Os quatro capítulos a seguir que descrevem os métodos e os resultados das análises, bem como a discussão dos resultados de cada bloco de análise. A dissertação foi dividida em capítulos de forma a conduzir o raciocínio deste estudo de etnia e ancestralidade linearmente, facilitando a compreensão do tema abordado. Brevemente, o capítulo 1 apresenta uma análise exploratória pela busca de evidências de quais fatores de risco para DCVs estariam associados com etnia auto-declarada na nossa população. O capítulo 2 apresenta uma análise mais refinada com um dos fatores de risco para DCVs que foi encontrada associação com etnia no capítulo 1, buscando compreender melhor os determinantes da associação. O capítulo 3 apresenta as análises de determinação de um conjunto de marcadores genéticos de ancestralidade capazes de inferir a proporção de miscigenação genética na nossa população. O capítulo 4 descreve o processo de genotipagem da nossa população de estudo, apresenta a descrição da população em relação às proporções de miscigenação e finaliza com uma análise de associação entre ancestralidade genética e os fatores de risco associados com etnia auto-declarada no capítulo 2.

3.Capítulo 1 - Associação de Etnia Auto-declarada com Fatores de Risco de Doenças Cardiovasculares em uma Amostra Urbana da População Brasileira.

3.1. Metodologia de Estudo

3.1.1. População de estudo

Partindo de uma amostra de 2.531 indivíduos pertencentes ao projeto Corações do Brasil, com idade entre 18 e 88 anos, residentes em cidades com mais de 100.000 habitantes. O número de indivíduos amostrados foi proporcional à população residente em cada uma dessas cidades, de forma que a amostra foi representativa da população urbana brasileira. Assim, 3,9% dos indivíduos deste estudo são do Norte, 18,4% do Nordeste, 8,6% do Centro-Oeste, 56,4% do Sudeste e 12,6% do Sul do país.

Além de dados demográficos, este banco de dados contém informações de vários fatores de risco para com DCV, etnia auto-declarada (branco, negro, mulato ou outros), status socioeconômico (renda e nível educacional) e dados comportamentais dos participantes (consumo de cigarro, álcool e atividade física). A amostra é composta de 1.305 indivíduos que se auto-declararam brancos, 919 mulatos (indivíduos de etnia mista), 260 negros e 47 de outras etnias (principalmente asiáticos e indígenas).

O projeto foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa e todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito.

3.1.2. Variáveis e covariáveis

As variáveis avaliadas nessa análise foram: hipertensão arterial, hipercolesterolemia e AVC, como fatores de risco para DCVs. As covariáveis foram: consumo de álcool, tabagismo, atividade física, renda familiar e nível educacional. Todas as variáveis e covariáveis foram auto-declaradas.

Consumo de álcool foi categorizado como consumo semanal, menos de uma vez ao mês ou nenhum consumo; tabagismo foi categorizado como consumo diário de cigarros, nunca fumou ou ex-fumante. Sedentarismo foi definido prática de atividade física menos de três vezes na semana. Renda familiar foi estudada de duas formas. A primeira forma foi categórica,

considerando os indivíduos com renda abaixo de um salário mínimo como referência, construímos indicadores para cada um dos níveis de renda permitindo estudar separadamente cada nível. Portanto, tal parametrização pode dividir a amostra em muitas classes produzindo muitos parâmetros, estimativas não confiáveis para os efeitos e dificultando a interpretação dos resultados. Nós então estudamos essa variável de uma segunda forma, utilizamos o nível de renda de forma contínua, onde o menor nível foi classificado como zero com um aumento unitário a cada nível até 20 salários mínimos ou mais de renda sendo classificado como nível cinco.

Similarmente, nível educacional foi representado em dois formatos, categórico e contínuo. A variável categórica foi definida como: sem escolaridade, primário, secundário e grau universitário. Para a representação contínua de nível educacional o menor nível foi definido como zero com um incremento unitário a cada nível até grau universitário sendo esse último o nível três.

3.1.3. Análise estatística

Diferenças na prevalência dos fatores de risco de DCV e características gerais da amostra estudada entre as regiões do país e entre etnia foram avaliadas pelo teste qui-quadrado implementado no programa estatístico R (versão 2.15.0) (19).

Para comparar as diferenças entre fatores socioeconômicos e ambientais por etnia, realizamos uma análise de regressão logística para cada um dos fatores, usando etnia como variável independente e ajustando para gênero e idade. As razões de chance para cada fator socioeconômico e ambiental para indivíduos negros e mulatos foram obtidos comparando com indivíduos brancos.

Para as análises de associação entre fatores de risco metabólicos para DCV (hipertensão arterial, hipercolesterolemia e AVC) e etnia auto-declarada, modelos de regressão logística foram ajustados usando esses fatores de risco como variável dependente e ajustando para possíveis confundidores da associação, como idade, gênero, nível educacional, renda, tabagismo e consumo de álcool e sedentarismo. Para a variável AVC, foram ajustados dois

modelos, o primeiro considerando os confundidores mencionados acima e o segundo modelo foi realizado adicionando hipertensão aos confundidores da associação.

Para todas as avariáveis dois modelos foram construídos, o primeiro usando as variáveis renda familiar e nível educacional como categóricas e o segundo modelo usando essas mesmas variáveis como contínuas. Os modelos foram construídos de três formas diferentes, a primeira foi um modelo geral, utilizando a base de dados completa, as outras duas formas foi utilizando a base de dados estratificada, uma estratificação por gênero e outra por nível educacional. Para testar se há variação de associação entre as regiões do país a base de dados foi estratificada por região, e para verificar se as variáveis e covariáveis se comportam da mesma maneira entre os diferentes grupos étnicos da amostra a base de dados foi estratificada por etnia auto-declarada. As análises foram realizadas usando a função glm disponível no R. Resultados com p-valor <0,05 foram considerados significativos.

3.2. Resultados

3.2.1. População de estudo

A média de idade dos participantes foi $40,92 \pm 14,94$ anos, 50,97% dos participantes eram do sexo feminino. Em relação aos fatores de risco metabólicos, 29,67% dos indivíduos estudados eram hipertensos, 1,62% já sofreram AVC e 15,21% tem hipercolesterolemia. A diferença na prevalência de fatores de risco cardiovascular e as características gerais da população entre as diferentes regiões do país estão apresentadas na Tabela 1.

Em relação à distribuição étnica, a população de estudo é composta por 51,56% de indivíduos brancos, 10,27% negros, 36,31% mulatos e 1,86% outras etnias. A população brasileira é altamente miscigenada, mas também é muito grande, de forma que a miscigenação não é igualmente distribuída entre as diferentes regiões. A região Sul possui maior proporção de brancos (79,69%) e a menor proporção de mulatos (14,69%); enquanto o Nordeste tem a menor proporção de brancos (30,41%) e maior proporção de negros (14,56%). A região com maior

proporção de indivíduos miscigenados é a região Norte, onde 60,61% das pessoas declararam serem mulatas.

Tabela 1: Características gerais da população Corações do Brasil, estratificada por região.

	Sul (n=320)	Sudeste (n=1426)	Centro- Oeste (n=219)	Nordeste (n=467)	Norte (n=99)	Total (n = 2531)	p-valor
Idade, anos	41,27 ± 15,33	41,05 ± 14,60	37,70 ± 12,55	42,12 ± 16,50	39,29 ± 14,72	40,92 ± 14,94	< 0,05
Gênero, %							
Masculino	50,31	48,95	50,23	47,97	48,48	49,03	> 0,05
Feminino	49,69	51,05	49,77	52,03	51,52	50,97	
Etnia, %							
Branca	79,69	52,88	55,25	30,41	33,33	51,56	< 0,05
Negra	4,38	10,87	8,68	14,56	4,04	10,27	
Mulato/Pardo	14,69	34,57	31,51	53,53	60,61	36,31	
Outros	1,25	1,68	4,57	1,50	2,02	1,86	-
Nível educacional, %							
Sem escolaridade	1,56	4,07	6,39	9,64	4,04	4,98	< 0,05
Primário	40,31	45,37	46,12	47,54	32,32	44,69	
Secundário	42,19	35,62	33,33	32,98	52,53	36,43	
Superior	15,94	14,94	14,16	9,85	11,11	13,91	
Fatores de risco metabólicos, %							
Hipertensão arterial	25,00	31,35	25,57	31,26	22,22	29,67	< 0,05
AVC	0,94	1,68	0,46	2,78	0,00	1,62	-
Hipercolesterolemia	17,19	15,22	13,70	13,49	20,20	15,21	> 0,05
Fatores de risco comportamentais, %							
Tabagismo	25,31	27,63	19,63	16,49	19,63	24,14	< 0,05
Sedentarismo	82,19	79,03	75,34	80,94	83,84	79,65	> 0,05
Consumo de álcool	37,19	38,92	30,14	35,12	34,34	37,06	> 0,05

A distribuição por etnia nas regiões do Brasil segue o padrão histórico da colonização e a dinâmica econômica. O ultimo censo teve uma distribuição similar aos nossos dados, com maior proporção de brancos (79,16%) e menor de mulatos (16,03%) na região Sul. As maiores proporções de mulatos foram nas regiões Norte e Nordeste (64,25% e 59,3%), a taxa de proporção de negro no Nordeste atingiu 17,1%, dependendo do Estado (6). Esses dados

mostram que a população de estudo desta análise é representativa da população brasileira em relação à distribuição étnica.

3.2.2.Etnia auto-declarada e fatores de risco cardiovasculares

A Tabela 2 mostra a distribuição da proporção de fatores de risco cardiovascular e características gerais da amostra estudada entre as diferentes etnias. Nessa tabela, podemos observar diferenças significantes entre os grupos étnicos em relação ao nível educacional especialmente para indivíduos de grau universitário. Para esse nível de educação, considerando os três principais grupos étnicos mais encontrados no nosso país, a etnia branca tem a maior proporção de indivíduos com grau universitário (19,23%), seguida por negros (8,46%) e mulatos (7,51%).

A Tabela 3 mostra as razões de chance e os intervalos de confiança de 95% para as análises de regressão logística dos fatores de risco socioeconômicos e ambientais entre negros, brancos e mulatos após ajuste para idade e gênero. Podemos observar nessa tabela que nível educacional e status socioeconômico foram significativamente diferentes entre os grupos étnicos. Negros e mulatos são mais prováveis de não ter escolaridade do que brancos e em todos os níveis de renda acima de um salário mínimo, brancos tem maior chance e a chance aumenta com o aumento do status socioeconômico. Em relação aos fatores ambientais brancos tem menores chances do que negros e mulatos, portanto, essas associações não foram significantes estatisticamente, com exceção do sedentarismo. Para esse fator de risco, mulatos apresentaram aproximadamente 27% mais chances de serem sedentários do que brancos, com p-valor <0,05.

O primeiro modelo de regressão logística para hipertensão e hipercolesterolemia usando as covariáveis categóricas renda e nível educacional é apresentado na Tabela 4. A Tabela 5 traz o segundo modelo de regressão para hipertensão, diabetes e AVC, usando renda e nível educacional como covariáveis contínuas. Essas tabelas apresentam a razão de chance para cada covariável, o intervalo de confiança de 95% e os respectivos p-valores da associação.

Tabela 2: Características da população Corações do Brasil estratificada por etnia auto relatada.

	Negro (n=260)	Branca (n=1305)	Mulato (n=919)	Outros (n=47)	p-valor
Idade, anos	40,07 ± 14,50	41,85 ± 15,28	39,89 ± 14,43	39,51 ± 16,23	< 0,05
Gênero, %					
Masculino	51,92	47,51	50,05	55,32	> 0,05
Feminino	48,08	52,49	49,95	44,68	
Nível educacional, %					
Sem escolaridade	7,31	3,45	6,64	2,13	
Primário	56,92	38,85	49,51	44,68	< 0,05
Secundário	27,31	38,47	36,34	31,91	
Superior	8,46	19,23	7,51	21,28	
Renda, %					
Até1 SM	16,92	6,90	13,28	10,64	
1 a 5 SM	66,54	52,41	61,59	59,57	
5 a 10 SM	11,92	23,37	17,74	14,89	< 0,05
10 a 20 SM	3,85	11,34	5,44	10,64	
Acima de 20 SM	0,77	5,98	1,96	4,26	
Fatores de risco metabólicos, %					
Hipertensão arterial	35,00	29,66	28,50	23,40	> 0,05
AVC	2,31	0,77	2,72	0,00	< 0,05
Hipercolesterolemia	9,62	16,86	14,36	17,02	< 0,05
Fatores de risco comportamentais, %					
Tabagismo	26,92	23,22	24,81	21,28	> 0,05
Sedentarismo	80,77	78,01	81,83	76,60	> 0,05
Consumo de álcool	41,54	35,56	37,76	40,43	> 0,05

Tabela 3: Regressão logística de fatores socioeconômicos e comportamentais entre os grupos étnicos da população Corações do Brasil.

	Razão de chance (IC 95%)	
	Negros vs. Brancos	Mulatos vs. Brancos
Nível educacional ^a		
Sem escolaridade	2,69 (1,516 – 4,795)*	2,43 (1,611 – 3,661)*
Primário	0,37 (0,208 – 0,659)*	0,41 (0,273 – 0,621)*
Secundário	0,35 (0,263 – 0,468)*	0,50 (0,419 – 0,600)*
Superior	0,38 (0,241 – 0,603)*	0,33 (0,252 – 0,442)*
Renda ^a		
Até 1 SM	2,91 (1,964 -2,300)*	2,17 (1,627 – 2,900)*
1 a 5 SM	0,34 (0,232 – 0,509)*	0,46 (0,345 – 0,615)*
5 a 10 SM	0,28 (0,198 – 0,397)*	0,48 (0,400 – 0,582)*
10 a 20 SM	0,23 (0,127 – 0,420)*	0,38 (0,289 – 0,513)*
Acima de 20 SM	0,12 (0,030 – 0,502)†	0,32 (0,189 – 0,535)*
Fatores de risco comportamentais ^a		
Tabagismo	1,19 (0,881 – 1,619)	1,08 (0,883 – 1,313)
Sedentarismo	1,19 (0,851 – 1,666)	1,27 (1,027 – 1,574)‡
Consumo de álcool	1,21 (0,915 - 1,615)	1,04 (0,870 – 1,255)

* p-valor < 0,001

† p-valor < 0,01

‡ p-valor < 0,05

^a Ajustado para gênero e idade.

Tabela 4: Análise de Regressão logística múltipla de fatores de risco associados com hipertensão e hipercolesterolemia na população Corações do Brasil. Utilizando as variáveis renda e nível educacional como categóricas.

Fatores de risco	Razão de chance (IC 95%)	
	Hipertensão	Hipercolesterolemia
Etnia ^a (vs. Branca)		
Negra	1,39 (1,018 – 1,901)*	0,57 (0,356 – 0,905)*
Mulato	1,02 (0,831 – 1,258)	0,96 (0,741 – 1,240)
Renda ^b (vs. Até 1 SM)		
1 a 5 SM	1,14 (0,836 – 1,571)	1,17 (0,782 – 1,748)
5 a 10 SM	0,83 (0,641 – 1,071)	0,91 (0,660 – 1,244)
10 a 20 SM	1,14 (0,780 – 1,682)	0,90 (0,563 – 1,441)
Acima de 20 SM	0,78 (0,443 – 1,387)	0,80 (0,400 – 1,602)
Nível educacional ^c (vs. Sem escolaridade)		
Primário	0,82 (0,542 – 1,252)	0,63 (0,396 – 1,009)
Secundário	0,75 (0,597 – 0,934)*	1,32 (0,992 – 1,759)
Superior	1,18 (0,857 – 1,634)	1,38 (0,946 – 2,013)
Fatores de risco comportamentais ^d		
Sedentarismo (vs. Atividade física)	1,03 (0,813 – 1,306)	1,05 (0,788 – 1,409)
Tabagismo (vs. Não fumante)	0,82 (0,654 – 1,024)	0,76 (0,564 – 1,024)
Consumo de álcool (vs. Pouco ou nenhum consumo)	0,95 (0,771 – 1,164)	0,86 (0,655 – 1,121)

* p-valor < 0,05.

^a Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo, nível educacional e renda.

^b Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo, nível educacional e etnia.

^c Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo, renda e etnia.

^d Ajustado para gênero, idade, nível educacional, renda e etnia.

A análise de associação entre hipertensão e etnia auto-declarada foi significativa (p-valor<0,05) em ambos os modelos. No primeiro modelo, indivíduos negros apresentaram 39% mais risco de ter hipertensão do que indivíduos brancos (Tabela 4); no segundo modelo, a chance foi similar (Tabela 5). A associação entre etnia e hipercolesterolemia também foi significativa em ambos os modelos, indivíduos negros apresentaram 43% menos chance do que brancos de ter colesterol elevado (Tabelas 4 e 5).

Tabela 5: Análise de regressão logística múltipla dos fatores de risco associados com hipertensão e hipercolesterolemia na população Corações do Brasil. Utilizando as variáveis renda e nível educacional como contínuas.

Fatores de risco	Razão de chance (IC 95%)			
	Hipertensão	Hipercolesterolemia	AVC1	AVC2 ^d
Etnia ^a (vs. Branca)				
Negra	1,41 (1,037 – 1,932)*	0,57 (0,361 – 0,914)*	2,83 (0,989 – 8,098)	2,60 (0,897 – 7,517)
Mulato	1,02 (0,828 – 1,252)	0,96 (0,746 – 1,245)	3,37 (1,570 – 7,244) [†]	3,47 (1,607 – 7,491) [†]
Renda ^b	0,97 (0,864 – 1,090)	0,94 (0,816 – 1,084)	0,69 (0,429 – 1,104)	0,69 (0,422 – 1,130)
Nível educacional ^c	0,87 (0,745 – 0,997)*	1,19 (1,006 – 1,415)*	0,68 (0,408 – 1,131)	0,73 (0,439 – 1,216)

[†] p-valor < 0,01

* p-valor < 0,05

^a Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo, nível educacional e renda.

^b Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo, nível educacional e etnia.

Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo, nível educacional e etnia.

^d Adicionado ajuste para hipertensão.

A associação de AVC com etnia foi avaliada no segundo modelo; este fator de risco foi significativamente associado (p-valor <0,01) com mulatos, esse grupo gerou uma estimativa de risco de aproximadamente 3,4 vezes maior de ser afetado por AVC do que indivíduos brancos (Tabela 5). Os modelos para AVC com a adição da correção por hipertensão não mostrou resultados diferentes do modelo sem essa correção na nossa amostra (Tabela 5). Os modelos de regressão utilizando os dados estratificados por etnia revelaram que nível educacional foi associado significativamente com a queda do risco de AVC somente entre indivíduos que se auto-declararam brancos (Tabela 6).

Nesta análise também foi possível observar a influência do fator educacional na DCV em ambos os modelos. O nível educacional foi significativamente associado com hipertensão no primeiro modelo, e no segundo modelo, além da associação com hipertensão, o nível educacional foi também associado significativamente com hipercolesterolemia. Renda familiar não apresentou associação significativa com os fatores de risco analisados nessa população de estudo.

Pessoas com nível de educação secundário apresentaram um risco 25% menor de ter hipertensão comparando com pessoas sem escolaridade (Tabela 4). Por outro lado, para

hipercolesterolemia o risco aumenta em 19% com o aumento do nível educacional (Tabela 5). Outros resultados são apresentados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 6: Análise de regressão logística múltipla de fatores de risco associados com hipertensão e hipercolesterolemia na população Corações do Brasil. Utilizando as variáveis renda e nível educacional como contínuas. Base de dados estratificada por regiões do país.

Fatores de risco	Razão de chance (IC 95%)	
	Hipertensão	Hipercolesterolemia
Sul		
Etnia ^a (vs. Branca)		
Negra	1,42 (0,382 – 5,249)	0,41 (0,050 – 3,449)
Mulato	1,28 (0,579 – 2,815)	1,49 (0,649 – 3,414)
Renda ^b	0,95 (0,700 – 1,289)	0,98 (0,705 – 1,360)
Nível educacional ^c	0,96 (0,613 – 1,494)	1,60 (0,981 – 2,623)
Sudeste		
Etnia ^a (vs. Branca)		
Negra	1,43 (0,961 – 2,132)	0,52 (0,278 – 0,963)*
Mulato	1,06 (0,805 – 1,400)	1,00 (0,703 – 1,432)
Renda ^b	0,90 (0,773 – 1,056)	0,85 (0,698 – 1,039)
Nível educacional ^c	0,86 (0,717 – 1,038)	1,13 (0,898 – 1,429)
Centro-oeste		
Etnia ^a (vs. Branca)		
Negra	0,63 (0,162 – 2,491)	0,83 (0,165 – 4,206)
Mulato	0,83 (0,394 – 1,768)	0,63 (0,245 – 1,606)
Renda ^b	0,85 (0,552 – 1,310)	0,74 (0,425 – 1,284)
Nível educacional ^c	1,04 (0,651 – 1,649)	1,17 (0,668 – 2,047)
Norte e Nordeste		
Etnia ^a (vs. Branca)		
Negra	1,37 (0,707 – 2,642)	0,70 (0,287 – 1,736)
Mulato	0,88 (0,553 – 1,389)	0,99 (0,566 – 1,738)
Renda ^b	1,15 (0,850 – 1,559)	1,24 (0,861 – 1,786)
Nível educacional ^c	0,84 (0,618 – 1,142)	1,17 (0,804 – 1,707)

** p-valor < 0,05.

^a Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, nível educacional e renda.

^b Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, nível educacional e etnia.

^c Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, renda e etnia.

Nós não observamos grandes mudanças nas estimativas de associação quando analisamos os dados estratificados por região (Tabela 7).

Tabela 7: Análise de regressão logística múltipla das variáveis contínuas renda e nível educacional associadas com hipertensão e hipercolesterolemia. Análise estratificada por etnia.

Fatores de risco	Razão de chance (Intervalo de confiança de 95%)			
	Hipertensão	Hipercolesterolemia	AVC1	AVC2 ^e
Branca				
Renda ^a	0,89 (0,769 – 1,044)	0,90 (0,748 – 1,074)	1,17 (0,526 – 2,601)	1,24 (0,556 – 2,763)
Nível educacional ^b	0,89 (0,734 – 1,073)	1,21 (0,967 – 1,513)	0,215 (0,068 – 0,685) [†]	0,22 (0,07 – 0,711)*
Negra				
Renda ^a	0,90 (0,586 – 1,388)	1,23 (0,681 – 2,230)	0,77 (0,189 – 3,142)	0,86 (0,171 – 4,286)
Nível educacional ^b	1,02 (0,678 – 1,548)	0,96 (0,534 – 1,744)	1,76 (0,530 – 5,857)	1,73 (0,526 – 5,684)
Mulato				
Renda ^a	1,13 (0,922 – 1,397)	0,98 (0,752 – 1,269)	0,53 (0,271 – 1,026)	0,50 (0,247 – 0,997)*
Nível educacional ^b	0,77 (0,602 – 0,991)*	1,18 (0,869 – 1,612)	0,84 (0,423 – 1,669)	0,93 (0,469 – 1,847)

[†] p-valor < 0,01.

** p-valor < 0,05.

^a Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo e nível educacional.

^b Ajustado para gênero, idade, tabagismo, consume de álcool, sedentarismo e renda.

^e Adicionado ajuste para hipertensão.

3.3. Discussão

Os achados destas análises sugeriram uma relação entre etnia auto-declarada e fatores de risco para DCV, tais como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e AVC na amostra estudada. As etnias negra e branca foram significativamente associadas com hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Mulatos e brancos foram associados significativamente com AVC. Para hipertensão arterial e AVC, indivíduos brancos tem menor risco que negros e mulatos

respectivamente, com variação no tamanho do efeito de risco. Para hipercolesterolemia, indivíduos brancos tem maior risco do que negros (Tabelas 4 e 5).

Hipertensão é o principal fator de risco para complicações cardiovasculares e é a condição mais comum entre pacientes com doenças crônicas (20). A modulação da pressão sanguínea pela etnia tem sido amplamente estudada e as diferenças entre os grupos étnicos vêm sendo estabelecidas. Similarmente aos nossos resultados, estudos que compararam fatores de risco cardiovasculares por etnia entre adultos e jovens, encontraram que negros eram mais prováveis de ter a pressão sanguínea descontrolada do que brancos (13,21–25).

Para hipercolesterolemia o oposto acontece, indivíduos brancos tem maior risco do que negros (Tabelas 4 e 5). Outros estudos também encontraram resultados semelhantes em outras populações, mostrando uma alta prevalência de hipercolesterolemia entre indivíduos brancos (26–28). Indivíduos que se auto-declararam mulatos mostraram maior risco de AVC (Tabela 5), seguido por indivíduos negros e brancos. Outros estudos conduzidos nos Estados Unidos mostraram resultados similares, esses estudos não possuem um grupo étnico conhecido como mulatos, mas consideram negros e brancos. Como nos nossos resultados, negros tiveram maior prevalência de AVC do que brancos (29–31). Um estudo realizado por Kleindorfer et al. (2010), - analisou a tendência temporal na incidência de AVC em uma população bi-racial dos Estados Unidos. Durante todo o período estudado, negros tiveram maior incidência de AVC do que brancos. Este estudo mostrou também uma significativa queda na incidência de AVC no último período, mas quando estratificado por raça, esse declínio não foi encontrado entre os negros, o que sugere que a disparidade racial na incidência de AVC vem piorando (32).

Nós também observamos que hipertensão e hipercolesterolemia foram associadas com status educacional. Indivíduos com nível secundário tiveram menor risco do que os sem escolaridade (Tabela 4). A análise de nível educacional - como variável contínua, mostrou uma queda de 13% no risco a cada aumento no nível educacional (Tabela 5), sugerindo uma influência protetora da educação na pressão sanguínea. Por outro lado, hipercolesterolemia e escolaridade foram inversamente relacionadas e nossos resultados demonstraram um aumento de 19% no fator de risco em cada aumento no status educacional.

Os resultados são consistentes com os achados gerais da literatura nos quais educação é associada com o risco e mortalidade de doenças complexas (33,34). Em um estudo, a associação encontrada entre educação e pressão sanguínea foi mais forte em afro-americanos,

do que em brancos. Esse estudo mostrou também que educação permanece como um preditor significativo de pressão arterial somente entre afro-americanos (35).

Outros estudos também revelaram que indivíduos que tem menor nível educacional e renda familiar, tem significativamente menor qualidade de vida em saúde. Isso pode ocorrer porque indivíduos com maior nível educacional podem ser mais expostos a mensagens sobre saúde, e consequentemente aumenta o conhecimento sobre saúde, melhorando o comportamento saudável (36,37), possuem melhores oportunidades de emprego, melhores condições de trabalho, cuidados com a saúde, renda, sendo menos prováveis de sofrer complicações de uma doença crônica (38,39). Fatores psicossociais também estão envolvidos, estes sofrem positiva influência sobre o aumento do senso de controle, status social subjetivo e suporte social (37,40–42). Educação também pode servir como um marcador para traços de personalidade que são associados com melhor saúde (43,44).

Nessa primeira seção de análises, indivíduos brancos foram associados com hipercolesterolemia, indivíduos negros foram associados com hipertensão e mulatos foram associados com AVC. Essas duas últimas etnias também foram associadas com menor educação, assim como esses dois fatores de risco. Considerando a associação comum dos fatores de risco no modelo de educação e no modelo de etnia auto-declarada, os dados sugerem que parte da diferença observada em saúde entre diferentes grupos étnicos, é também uma consequência da diferença socioeconômica observada entre esses grupos. No entanto, a associação persiste mesmo após o ajuste para esses potenciais confundidores, também sugerindo um risco residual devido à etnia.

4. Capítulo 2 – Diferenças na associação dos níveis séricos de triglicerídeos, HDL-c e índice TG/HDL-c com etnia auto-declarada no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Esse capítulo apresenta uma análise mais refinada da associação de dislipidemias com etnia auto-declarada, visando ampliar o entendimento da associação encontrada no capítulo anterior com hipercolesterolemia.

A forte ligação entre concentração sérica de lipídios e o risco de futuros eventos cardiovasculares é bem conhecida (45–50). Além disso, estudos têm consistentemente mostrados que os níveis sanguíneos de lipídios não seguem o mesmo padrão entre diferentes grupos étnicos (51–55). Assim, esse capítulo descreve o estudo de associação realizado entre dislipidemia, TG, colesterol total (total-c, do inglês *total - cholesterol*), HDL-c e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *Low Density Lipoprotein- cholesterol*) com etnia auto-declarada em uma coorte multicêntrica de servidores públicos pertencente a seis cidades brasileiras (ELSA-Brasil). Apresenta também os resultados da avaliação da influência de fatores socioeconômicos nessas associações, testando a hipótese de que etnia auto referida está associada com níveis séricos de lipídios a despeito do ajuste para confundidores socioeconômicos conhecidos.

4.1. Metodologia de Estudo

4.1.1. População

Para essa análise utilizamos a base de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). É um estudo multicêntrico do qual participam 15.105 servidores públicos com idade entre 35 e 74 anos recrutados de seis cidades (Rio de Janeiro, RJ; São Paulo, SP; Pelotas, RS; Vitória, ES; Belo Horizonte, MG; e Salvador, BA). Mais detalhes dos procedimentos de amostragem e recrutamento podem ser acessados em Aquino et al., 2012 (56).

O principal objetivo do ELSA-Brasil é investigar a associação entre doença cardiovascular crônica e diabetes com fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais e sociais na população brasileira. Etnia auto-declarada foi classificada com base no questionário do censo brasileiro, onde o indivíduo é classificado como branco, negro, pardo/mulato (etnia mista), amarelo (asiático) e indígena. Para as análises a seguir, nós

utilizamos indivíduos que se auto-declararam brancos, negros ou mulato-pardos, esses são os principais grupos étnicos no nosso país.

4.1.2. Variáveis e covariáveis

Neste estudo, analisamos a concentração de total-c, TG, HDL-c e LDL-c. Indivíduos com concentração de TG $\geq 2,000$ mg/dL foram excluídos das análises realizadas pois valores acima desse limite possivelmente são resultados de não-jejum no momento da coleta de amostra de sangue. Dislipidemia auto-declarada foi acessada via questionário e dislipidemia mensurada foi derivada baseada no critério de classificação ATPIII (do inglês, *Adult Treatment Panel*) (57), ambas variáveis são categóricas. O critério ATPIII para dislipidemia inclui participantes tratados com drogas hipolipemiantes (estatinas, fibrato, niacina e resinas de ácido bílico) e os não-tratados, mas qualificados para o tratamento. O nível ótimo da concentração de LDL-c é <100 mg/dL, 100 a 129 quase ótimo, 130 a 159 é quase alto risco, 160 a 189 é alto risco e ≥ 190 é classificado como risco muito elevado. Assim, indivíduos com níveis de LDL-c acima de 130 mg/dL foram classificados como dislipidêmicos (46).

Também criamos outras duas variáveis, baixo HDL-c (categórica) e índice TG/HDL-c (contínua). Baixo HDL-c foi definido baseado nos critério do ATPIII, concentração de HDL-c <40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres. O índice TG/HDL-c é conhecido como um preditor de dislipidemia associado com resistência a insulina e há evidências de que esse fator de risco tem associação com etnia (58,59). Por isso, também avaliamos esse índice na nossa amostra.

As covariáveis utilizadas foram índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, histórico familiar de ataque cardíaco, tratamento com hipolipemiantes, etnia, status ocupacional, renda, nível educacional, consumo nutriente residual (calculado baseado na ingestão total de energia (Kcal) e ingestão de gordura saturada (g/dia)). IMC foi obtido pela divisão do peso do indivíduo pela sua altura ao quadrado, diabetes mellitus foi definida baseada do valor da glicose de jejum ≥ 126 mg/dL, ou uso de insulina ou outra droga hipoglicêmica, ou diabetes auto-declarada. Histórico familiar de ataque cardíaco, etnia auto-declarada, status ocupacional, renda e nível educacional foram acessados via questionário.

Renda foi classificada (em reais) como ≤ 2.489 ; 2.490 – 5.809; e ≥ 5.810 . Nível educacional foi classificado em três categorias: primário, secundário e superior (grau universitário), status ocupacional foi definido em três níveis: nível apoio, nível médio e nível superior/docente. Somente indivíduos com dados completos para essas variáveis e covariáveis foram mantidos na análise.

4.1.3. Análise estatística

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico R (versão 3.0.0) (19). Médias, desvios padrão e proporções foram usados para sumarizar e comparar as características da amostra estudada entre os grupos étnicos (brancos, mulatos e negros). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado e as variáveis contínuas foram comparadas usando teste-t (dois grupos) e ANOVA (mais de dois grupos). As variáveis TG, total-c, HDL-c, LDL-c e índice TG/HDL passaram por transformação logarítmica para melhor se ajustar a distribuição normal.

Foram plotados diagramas de Venn com as variáveis etnia auto-declarada, dislipidemia e tratamento com droga hipolipemiante. O objetivo foi avaliar a sobreposição dessas variáveis e verificar problemas de sub diagnóstico entre os grupos estudados. Nós plotamos um diagrama para todos os indivíduos, um diagrama para cada grupo étnico e um para cada nível educacional.

Para avaliar a associação das variáveis categóricas com etnia, ajustamos modelos de regressão logística, e para variáveis contínuas regressão linear. Todos os modelos foram devidamente ajustados para possíveis confundidores da associação. A seguir, a descrição dos modelos.

Para cada desfecho examinamos quatro modelos para que pudéssemos examinar as mudanças nas estimativas dos parâmetros com a adição fatores de risco, socioeconômicos e dieta. O modelo 1 foi ajustado para etnia idade e gênero. Ao modelo 2 adicionamos ajustes para fatores de risco (IMC, hipertensão arterial, diabetes, histórico familiar, tratamento com hipolipemiante). Ao modelo 3 adicionamos fatores socioeconômicos (status ocupacional, renda e

nível educacional). Ao modelo 4 adicionamos ingestão residual de nutrientes para avaliar a influência da dieta.

Inicialmente ajustamos esses 4 modelos para dislipidemia auto-declarada, total-c, TG, HDL-c e LDL-c, os modelos foram ajustados utilizando toda a base de dados (análise global) e estratificando a base, a estratificação foi feita por gênero, nível educacional e nível ocupacional.

Num segundo momento, com base nos resultados das primeiras análises, ajustamos os modelos 1, 2, 3 e 4 para as variáveis dislipidemia (mensurada), baixo HDL-c e índice TG/HDL-c, esses modelos também foram realizados com os bancos completo e estratificado.

Finalmente, testamos modelos de interação entre etnia e gênero, e etnia e fatores socioeconômicos para estudar os confundidores da associação. Também avaliamos associação entre ingesta energética e lipídios como um confundidor da associação. Ajustamos 3 modelos simples para TG, total-c, HDL-c, LDL-c e índice TG/HDL-c com ingestão energética total e ingestão de gordura saturada. O primeiro ajuste foi realizado com ingestão energética total como a variável independente e lipídios como as variáveis dependentes. O segundo ajuste foi realizado com ingestão de gordura saturada como a variável independente e lipídios como as variáveis dependentes. O terceiro ajuste foi realizado com lipídios como as variáveis dependentes e nutriente residual como a variável independente. Nutriente residual é o resíduo do modelo de regressão onde ingestão calórica total era a variável independente e gordura saturada a variável dependente. O terceiro ajuste foi realizado para estudar melhor a relação gordura saturada – lipídios evitando o problema de multicolinearidade nos modelos. Esse nutriente residual foi ajustado no modelo 4 mencionado anteriormente (60).

4.2. Resultados

4.2.1. População de estudo

Um total de 14.066 indivíduos com dados completos foram selecionados para as análises. A média de idade foi $51,9 \pm 9$ anos, a amostra é composta de 45,6% de homens, 54,4% se auto-declararam brancos, 29,1% mulatos e 16,5% negros. Em relação aos fatores de

risco, 35,6% dos participantes auto-declararam ser dislipidêmicos e 56,7% tiveram dislipidemia mensurada. Entre os grupos raciais essas porcentagens foram similares. (Tabela 8).

Tabela 8: Comparação de características demográficas e fatores de risco para dislipidemia entre grupos étnicos do ELSA-Brasil.

	Branca (n = 7651)	Mulato (n = 4092)	Negro (n = 2323)	Todos (n = 14066)	p-valor
Idade, média (dp)	52,47 (9,34)	51,08 (8,62)	51,69(8,67)	51,94 (9,05)	< 0,001
Gênero, %					
Masculino	46,23	48,14	39,17	45,62	< 0,001
Feminino	53,77	51,86	60,83	54,38	
Dislipidemia auto declarada, %	35,86	35,09	35,64	35,60	0,707
Dislipidemia, %	57,87	55,91	54,33	56,72	0,005
Triglicerídeos, média(dp), mg/dL	138,31 (95,08)	142,45 (100,04)	128,12 (85,53)	137,86 (95,17)	< 0,001
Total-c, média(dp), mg/dL	213,89 (41,26)	215,61 (42,26)	214,29 (42,51)	214,46 (41,76)	0,102
HDL-c, média(dp), mg/dL	56,598(14,48)	55,74 (14,34)	58,45 (14,89)	56,64 (14,53)	< 0,001
LDL-c, média(dp), mg/dL	130,22 (34,27)	132,51 (35,58)	130,97 (36,69)	131,01 (35,07)	0,003
Baixo HDL-c, %	17,32	19,72	17,13	17,99	0,003
TG/HDL-c, média(dp)	2,73 (2,28)	2,83 (2,33)	2,44 (1,98)	2,71 (2,25)	< 0,001
IMC, média(dp)	26,75 (4,66)	27,01 (4,66)	28,04 (5,14)	27,04 (4,78)	< 0,001
Hipertensão, %	31,13	36,66	47,83	35,50	< 0,001
Diabetes, %	16,48	19,48	27,16	19,12	< 0,001
História familiar de ataque cardíaco, %	32,15	28,18	28,45	30,39	< 0,001
Tratamento com hipolipemiante, %	15,17	9,51	10,25	12,71	< 0,001
Nível educacional, %					
Primário	5,62	13,34	16,32	9,63	
Secundário	21,61	38,54	47,09	30,74	< 0,001
Superior	72,77	48,12	36,59	59,63	
Renda (R\$), %					
Até 2489	16,13	34,63	45,50	26,36	
2490 a 5809	34,41	42,91	42,23	38,18	< 0,001
Acima de 5810	49,46	22,46	12,27	35,46	
Nível ocupacional, %					
Apoio	16,72	37,71	48,04	28,00	
Médio	32,11	40,40	41,58	36,09	< 0,001
Superior/Docente	51,17	21,90	10,37	35,92	

Para a média não-ajustada, as concentrações de lipídios foram significativamente diferentes entre os grupos étnicos. TG foi maior em mulatos (142,4 mg/dL) e menor em negros (128,1 mg/dL). O oposto ocorre para HDL-c, essa lipoproteína tem maiores níveis em negros (58,4 mg/dL) e menor em mulatos (55,7 mg/dL). A ordem muda para LDL-c, brancos têm a menor concentração (131 mg/dL) e mulatos a maior concentração (132,5 mg/dL). Essas medidas diferiram significativamente entre as etnias, e como consequência baixo HDL-c e índice TG/HDL-c também diferiram. Somente total-c não apresentou diferença significativa entre as etnias. Em geral para concentração média de lipídios, negros tem o melhor perfil quando comparado com mulatos e brancos.

Os outros fatores de risco, os quais foram analisados como covariáveis também apresentaram diferença significativa entre os diferentes grupos étnicos. Os resultados completos podem ser acessados na Tabela 8.

4.2.2. Não viés de diagnóstico significativo que explique os resultados observados

A Figura 1 mostra as proporções total e estratificadas das variáveis etnia auto-declarada, dislipidemia e uso de hipolipemiantes, para cada etnia e nível educacional. Observamos que as proporções não diferem grandemente de um grupo para o outro. A maior diferença foi observada entre os grupos raciais (diagramas B, C e D), 12,4% dos indivíduos brancos que se declaram dislipidêmicos tem dislipidemia mensurada e estão sendo tratados com hipolipemiantes, esse mesmo perfil é observado em apenas 8,6% e 8% dos negros e mulatos, respectivamente. A proporção para indivíduos com educação primária, secundária e grau universitário, com o mesmo perfil, são 11,8%, 9% e 11%, respectivamente.

4.2.3. Efeito de etnia gênero-específico

A Tabela 9 compara o perfil lipídico entre os grupos de gênero-etnia. Antes dos ajustes, a diferença significativa observada para TG entre grupos étnicos foi observada somente em mulheres. LDL-c também tem uma diferença mais acentuada entre as etnias para mulheres. Total-c que não foi significativo entre as etnias quando todos os indivíduos foram analisados juntos, mostrou diferença significativa quando estratificado por gênero, a diferença foi observada para homens e mulheres. Notavelmente, em direções diferentes.

Após os ajustes, as diferenças permaneceram significativas, mas a concentração média de total-c, HDL-c e LDL-c foram quase as mesmas entre os grupos raciais, em ambos os estratos de gênero. A concentração média de TG só foi diferente entre etnias para homens. Homens negros tem a menor concentração média de TG (128,4 mg/dL), seguido por homens brancos e mulatos (140 e 140,4 mg/dL, respectivamente).

4.2.4. Negros são associados com melhor perfil lipídico e a associação não é influenciada por ajustes socioeconômicos

As razões de chance (e os correspondentes intervalos de confiança de 95%) comparando os grupos étnicos com respeito à dislipidemia auto-declarada, TG, total-c, HDL-c e LDL-c estão disponíveis na Tabela 10. Em geral, antes dos ajustes, somente negros apresentaram uma pequena diferença para TG; após ajustes para fatores de risco e status socioeconômico, essa diferença aumenta e negros foram 14% menos prováveis do que brancos de ter TG elevado. Na análise estratificada por nível educacional, esses resultados se repetiram em todos os estratos, com uma pequena mudança no tamanho do efeito.

Dislipidemia auto-declarada e HDL-c também mostraram diferenças após ajustes. Indivíduos mulatos foram 13% mais prováveis do que brancos de se declararem dislipidêmicos. Mas na análise estratificada por nível educacional essa diferença ocorre somente no mais alto nível educacional (grau universitário), no qual mulatos foram 17% mais prováveis. Na análise estratificada por gênero, somente mulheres mulatas apresentaram diferenças significantes (Tabela 11). Negros foram 6% mais prováveis de ter alto HDL-c do que brancos; nos grupos estratificados os mesmos resultados foram observados. Total-c e LDL-c não mostraram associação significativa com etnia na nossa amostra de estudo.

Figura 1: Diagramas de Venn de diagnostico e tratamento de dislipidemia.

O objetivo desses diagramas foi avaliar a presença de sub-diagnóstico nos grupos estudados. **A:** Todos os indivíduos; **B:** Indivíduos brancos; **C:** Indivíduos mulatos; **D:** Indivíduos negros; **E:** Indivíduos com educação primária; **F:** Indivíduos com educação secundária; **G:** Indivíduos com educação superior. Podemos observar que as proporções não diferem grandemente de um grupo para o outro, a maior diferença foi observada entre os grupos étnicos (diagramas **B**, **C** e **D**). Portanto, na nossa amostra, sub-diagnóstico não parece estar influenciando as significantes diferenças observadas entre as etnias.

Com base nos resultados apresentados acima, foi realizada uma segunda análise para avaliar (1) se a dislipidemia mensurada segue o mesmo padrão de associação com etnia como foi descrito pela dislipidemia auto-declarada e seus determinantes, e (2) os determinantes da associação de HDL-c e TG com etnia. Para isso, nós avaliamos as variáveis baixo HDL-c e índice TG/HDL-c. As razões de chance dessa análise são apresentadas na Tabela 12 (global e estratificada por nível educacional) e na Tabela 11 (estratificada por gênero).

Na análise global, indivíduos negros foram 14% menos prováveis significativamente de ter dislipidemia após ajustes para fatores de risco somente, mas quando adicionamos o ajuste para fatores socioeconômicos a diferença caiu para uma diferença absoluta de 8% e deixou de ser significativo estatisticamente. Na análise estratificada por nível educacional não foi observada nenhuma associação de dislipidemia com etnia em nenhum estrato e os efeitos não foram influenciados pelos ajustes.

Baixo HDL-c mostrou uma forte associação com etnia. Na análise geral, antes dos ajustes para fatores socioeconômicos, mulatos foram 11% mais prováveis de ter baixo HDL-c do que brancos e negros foram 22% menos prováveis do que brancos. Após adicionar os ajustes para fatores socioeconômicos, a diferença entre mulatos e brancos caiu para 8% e deixou de ser significativa estatisticamente. Negros tiveram um aumento no tamanho do efeito após a adição dos ajustes socioeconômicos, de 22% para 30% menos prováveis do que brancos de ter baixo HDL-c.

Resultados similares ocorreram na análise estratificada por nível educacional, mas apenas no estrato de indivíduos com grau universitário. Nas análises com indivíduos de grau primário e secundário a associação com etnia mulata não foi significativa. Portanto, indivíduos negros com nível secundário foram 38% menos prováveis de ter baixo HDL-c do que brancos com o mesmo nível de educação. Ajustes socioeconômicos (renda e status ocupacional) não interferiram nesses efeitos.

O índice TG/HDL-c também foi associado com etnia no nosso estudo. A principal associação ocorreu com negros, na análise geral eles foram 19% menos prováveis de ter alto índice TG/HDL-c do que brancos, e esse efeito foi observado em todos os estratos educacionais com uma pequena diferença nas chances, mas sempre mantendo a significância estatística.

Tabela 9: Comparação do perfil lipídico em participantes do ELSA-Brasil estratificado por gênero e etnia.

Lipídios, média(dp), mg/dL	Homens			p-valor	Mulheres			p-valor
	Branco	Mulato	Negro		Branca	Mulata	Negra	
Triglicerídeos								
Antes do ajuste	158,42 (109,35)	164,48 (120,19)	157,61 (111,25)	0,124	121,11 (76,76)	122,00 (70,87)	109,13 (56,04)	< 0,001
Ajustado para idade	137,31 (8,54)	138,67 (7,75)	128,63 (7,22)	< 0,001	105,97 (6,10)	108,08 (5,92)	99,93 (5,53)	< 0,001
Ajustado para fatores de risco†	140,12 (25,90)	140,13 (25,41)	128,30 (24,74)	< 0,001	106,92 (20,38)	110,09 (21,29)	102,94 (21,25)	< 0,001
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	140,00 (25,92)	140,43 (25,83)	128,35 (24,45)	< 0,001	107,12 (20,99)	110,03 (21,76)	102,93 (21,40)	< 0,001
Colesterol total								
Antes do ajuste	210,65 (41,94)	213,17 (42,80)	215,76 (45,26)	0,002	216,68 (40,47)	217,90 (41,63)	213,35 (40,62)	0,004
Ajustado para idade	207,69 (4,16)	208,90 (3,75)	207,24 (3,75)	< 0,001	212,16 (3,94)	214,07 (3,78)	212,14 (3,78)	< 0,001
Ajustado para fatores de risco†	207,76 (9,46)	209,13 (8,17)	207,62 (8,44)	< 0,001	212,42 (9,11)	214,12 (8,47)	212,14 (8,62)	< 0,001
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	207,76 (9,51)	209,14 (8,24)	207,58 (8,54)	< 0,001	212,42 (9,15)	214,11 (8,53)	212,16 (8,64)	< 0,001
Colesterol HDL								
Antes do ajuste	50,22 (11,47)	50,43 (12,20)	53,34 (13,80)	< 0,001	62,04 (14,57)	60,68 (14,42)	61,75 (14,64)	0,002
Ajustado para idade	49,52 (0,94)	48,90 (0,83)	50,45 (0,86)	< 0,001	59,93 (1,05)	59,35 (0,99)	61,16 (1,03)	< 0,001
Ajustado para fatores de risco†	49,45 (3,03)	49,08 (3,00)	50,99 (3,33)	< 0,001	60,21 (3,79)	59,35 (3,74)	60,98 (4,25)	< 0,001
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	49,48 (3,15)	49,05 (3,02)	50,94 (3,25)	< 0,001	60,20 (4,01)	59,39 (3,83)	61,00 (4,26)	< 0,001
Colesterol LDL								
Antes do ajuste	129,63 (34,49)	131,79 (36,38)	132,72 (39,66)	0,020	130,72 (34,08)	133,17 (34,82)	129,84(34,62)	0,007
Ajustado para idade	125,24 (1,79)	127,11 (1,62)	125,26 (1,61)	< 0,001	126,13 (1,67)	128,30 (1,61)	126,34 (1,60)	< 0,001
Ajustado para fatores de risco†	125,45 (8,41)	127,36 (7,07)	125,66 (7,31)	< 0,001	126,44 (7,98)	128,47 (7,43)	126,45 (7,65)	< 0,001
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	125,46 (8,47)	127,36 (7,14)	125,64 (7,37)	< 0,001	126,44 (8,02)	128,47 (7,50)	126,47 (7,68)	< 0,001

[†]Ajuste para fatores de risco inclui: IMC, hipertensão arterial, diabetes mellitus, história familiar de ataque cardíaco e tratamento com droga hipolipemiante.

[‡]Ajuste para fatores socioeconômicos inclui: nível ocupacional, renda e nível educacional.

Tabela 10: Modelos ajustados para etnia auto relatada, triglicerídeos, total-c, HDL-c, and LDL-c em participantes do ELSA-Brasil. Análise global e estratificada por nível educacional.

Etnia (vs. Branca)	Análise global		Análise estratificada por nível educacional**					
	Mulato	Negra	Primário		Secundário		Superior	
			Mulato	Negra	Mulato	Negra	Mulato	Negra
Modelos	Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)	
Dislipidemia auto declarada								
Ajustada para idade e gênero	1.04 (0.96-1.12)	1.03 (0.93-1.13)	0.98 (0.75-1.28)	1.11 (0.83-1.48)	0.99 (0.86-1.15)	1.01 (0.86-1.19)	1.08 (0.97-1.21)	0.98 (0.84-1.15)
Ajustado para fatores de risco†	1.15 (1.05-1.25)*	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.8-1.43)	1.24 (0.9-1.69)	1.07 (0.91-1.26)	1.01 (0.85-1.21)	1.19 (1.05-1.34)*	1.05 (0.89-1.24)
Ajustado para fatores socioeconômico‡	1.13 (1.04-1.24)*	1.07 (0.96-1.2)	1.08 (0.81-1.44)	1.25 (0.91-1.71)	1.06 (0.9-1.24)	1 (0.84-1.2)	1.17 (1.04-1.32)*	1.03 (0.87-1.23)
Triglicerídeos								
Ajustada para idade e gênero	1.02 (1-1.04)*	0.95 (0.92-0.97)*	0.94 (0.88-1.01)	0.9 (0.83-0.97)*	0.98 (0.95-1.02)	0.9 (0.86-0.94)*	1.02 (1-1.05)	0.92 (0.89-0.95)*
Ajustado para fatores de risco†	1 (0.99-1.02)	0.88 (0.87-0.91)*	0.94 (0.88-1.01)	0.88 (0.81-0.94)*	0.97 (0.94-1.01)	0.86 (0.82-0.89)*	1.01 (0.99-1.04)	0.87 (0.84-0.9)*
Ajustado para fatores socioeconômico‡	0.98 (0.96-1)	0.86 (0.84-0.88)*	0.94 (0.88-1.01)	0.87 (0.81-0.94)*	0.98 (0.94-1.01)	0.86 (0.83-0.89)*	0.99 (0.97-1.02)	0.84 (0.81-0.87)*
Colesterol total								
Ajustada para idade e gênero	1.01 (1-1.02)*	1 (0.99-1.01)	1.01 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)	1.01 (1-1.02)	1 (0.99-1.02)	1.01 (1-1.02)	1 (0.98-1.01)
Ajustado para fatores de risco†	1.01 (1-1.01)	0.99 (0.99-1)	1 (0.98-1.03)	0.98 (0.96-1.01)	1.01 (0.99-1.02)	1 (0.98-1.01)	1.01 (1-1.02)	0.99 (0.98-1.01)
Ajustado para fatores socioeconômico‡	1.01 (1-1.01)	0.99 (0.98-1)	1 (0.98-1.03)	0.98 (0.95-1.01)	1.01 (0.99-1.02)	1 (0.99-1.02)	1.01 (1-1.02)	0.99 (0.98-1.01)
Colesterol HDL								
Ajustada para idade e gênero	0.99 (0.98-1)	1.02 (1.01-1.03)*	1.04 (1.01-1.07)*	1.05 (1.01-1.08)*	1.02 (1-1.03)*	1.06 (1.04-1.07)*	0.98 (0.97-0.99)*	1.01 (1-1.03)
Ajustado para fatores de risco†	1 (0.99-1)	1.04 (1.03-1.05)*	1.03 (1-1.06)	1.05 (1.02-1.08)*	1.02 (1-1.03)*	1.07 (1.05-1.09)*	0.99 (0.97-1)*	1.04 (1.02-1.05)*
Ajustado para fatores socioeconômico‡	1.01 (1-1.01)	1.06 (1.05-1.07)*	1.03 (1-1.06)	1.05 (1.01-1.08)*	1.02 (1-1.04)*	1.07 (1.05-1.09)*	0.99 (0.98-1.01)	1.05 (1.03-1.07)*
Colesterol LDL								
Ajustada para idade e gênero	1.02 (1.01-1.03)*	1 (0.99-1.02)	1.01 (0.97-1.05)	0.99 (0.95-1.03)	1.01 (0.99-1.03)	1 (0.98-1.03)	1.02 (1.01-1.04)*	1 (0.98-1.02)
Ajustado para fatores de risco†	1.01 (1-1.02)*	1 (0.99-1.01)	1.01 (0.97-1.04)	0.98 (0.94-1.02)	1.01 (0.99-1.03)	1 (0.98-1.03)	1.02 (1.01-1.03)*	1 (0.98-1.02)
Ajustado para fatores socioeconômico‡	1.01 (1-1.03)*	1 (0.99-1.01)	1.01 (0.97-1.04)	0.98 (0.94-1.02)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.98-1.03)	1.02 (1.01-1.03)*	1 (0.98-1.02)

*p-valor < 0.05

†Ajuste para fatores de risco inclui: IMC, hipertensão arterial, diabetes mellitus, historia familiar de ataque cardíaco e tratamento com droga hipolipemiante.

‡Ajuste para fatores socioeconômicos inclui: nível ocupacional, renda e nível educacional.

**Ajuste para fatores socioeconômicos, na análise estratificada por nível educacional, inclui: nível ocupacional e renda.

Tabela 11: Modelos ajustados para dislipidemia bioquímica, baixo HDL-c e índice TG/HDL-c em participantes do ELSA-Brasil. Análise estratificada por gênero.

Participantes do ELCAT Brasil: Análise estratificada por gênero.				
Etnia (vs. Branca)	Masculino		Feminino	
	Mulato	Negra	Mulato	Negra
Modelos	Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)	
Dislipidemia auto declarada				
Ajustado para idade	0,88 (0,78-0,99)*	0,99 (0,85-1,16)	1,18 (1,05-1,32)*	1,05 (0,92-1,19)
Ajustado para fatores de risco†	0,99 (0,87-1,12)	1,11 (0,94-1,31)	1,29 (1,14-1,45)*	1,07 (0,93-1,23)
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1 (0,88-1,15)	1,15 (0,97-1,37)	1,25 (1,12-1,42)*	1,03 (0,88-1,2)
Triglicerídeos				
Ajustado para idade	1,02 (0,99-1,05)	0,98 (0,94-1,02)	1,02 (1-1,05)	0,92 (0,89-0,95)*
Ajustado para fatores de risco†	1,01 (0,98-1,04)	0,94 (0,9-0,98)*	1 (0,97-1,02)	0,85 (0,82-0,87)*
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	0,99 (0,96-1,02)	0,91 (0,87-0,95)*	0,98 (0,95-1)	0,83 (0,8-0,85)*
Colesterol total				
Ajustado para idade	1,01 (1-1,02)	1,02 (1,01-1,04)*	1,01 (1-1,02)	0,99 (0,97-1)*
Ajustado para fatores de risco†	1 (0,99-1,01)	1,01 (1-1,03)	1 (0,99-1,01)	0,98 (0,97-0,99)*
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1,01 (0,99-1,02)	1,02 (1-1,03)*	1 (1-1,01)	0,98 (0,97-0,99)*
Colesterol HDL				
Ajustado para idade	1,01 (0,99-1,02)	1,06 (1,04-1,08)*	0,98 (0,97-0,99)*	1 (0,98-1,01)
Ajustado para fatores de risco†	1 (0,99-1,01)	1,06 (1,05-1,08)*	0,99 (0,98-1)*	1,03 (1,01-1,04)*
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1,01 (1-1,03)*	1,08 (1,06-1,1)*	1 (0,99-1,01)	1,04 (1,03-1,06)*
Colesterol LDL				
Ajustado para idade	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (0,99-1,04)	1,02 (1,01-1,03)*	0,99 (0,98-1,01)
Ajustado para fatores de risco†	1 (0,99-1,02)	1,01 (0,98-1,03)	1,02 (1-1,04)*	0,99 (0,97-1)
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1,01 (1-1,03)	1,02 (1-1,04)*	1,01 (1-1,03)*	0,99 (0,97-1)
Dislipidemia				
Ajustado para idade	0,86 (0,77-0,96)*	0,87 (0,75-1,01)	1,08 (0,97-1,21)	0,9 (0,8-1,03)
Ajustado para fatores de risco†	0,86 (0,77-0,97)*	0,87 (0,75-1,01)	1,06 (0,95-1,18)	0,85 (0,74-0,96)*
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	0,95 (0,84-1,07)	1 (0,85-1,17)	1,1 (0,98-1,24)	0,89 (0,78-1,03)
Baixo colesterol HDL				
Ajustado para idade	1,08 (0,93-1,26)	0,76 (0,61-0,95)*	1,3 (0,97-1,75)	0,87 (0,59-1,28)
Ajustado para fatores de risco†	1,07 (0,92-1,25)	0,69 (0,55-0,87)*	1,25 (0,92-1,68)*	0,71 (0,48-1,06)
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	0,98 (0,83-1,15)	0,61 (0,48-0,78)*	1,17 (0,86-1,59)	0,64 (0,42-0,98)*
Índice TG/HDL-c				
Ajustado para idade	1,01 (0,98-1,05)	0,92 (0,88-0,97)*	1,05 (1,01-1,08)*	0,92 (0,89-0,96)*
Ajustado para fatores de risco†	1,01 (0,97-1,04)	0,88 (0,84-0,92)*	1,01 (0,98-1,03)	0,82 (0,8-0,85)*
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	0,97 (0,94-1,01)	0,84 (0,8-0,88)*	0,98 (0,95-1,01)	0,79 (0,76-0,82)*

*p-valor < 0,05

† Ajuste para fatores de risco inclui: IMC, hipertensão arterial, diabetes mellitus, historia familiar de ataque cardíaco e tratamento com droga hipolipemiante

‡Ajuste para fatores socioeconômicos inclui: nível ocupacional, renda e nível educacional.

Tabela 12: Modelos ajustados para dislipidemia bioquímica, baixo HDL-c e índice TG/HDL-c em participantes do ELSA-Brasil. Análise global e estratificada por nível educacional.

Etnia (vs. Branca)	Análise global		Análise estratificada por nível educacional					
	Mulato	Negra	Primário		Secundário		Superior/Docente	
			Mulato	Negra	Mulato	Negra	Mulato	Negra
Modelos	Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)	
Dislipidemia								
Ajustado para idade e gênero	0,98 (0,91-1,06)	0,9 (0,81-0,99)*	0,91 (0,7-1,19)	0,85 (0,64-1,14)	0,97 (0,84-1,11)	0,94 (0,8-1,09)	1,05 (0,94-1,17)	0,92 (0,79-1,07)
Ajustado para fatores de risco†	0,97 (0,9-1,05)	0,86 (0,78-0,95)*	0,92 (0,71-1,2)	0,83 (0,62-1,11)	0,96 (0,83-1,11)	0,9 (0,77-1,05)	1,05 (0,94-1,17)	0,9 (0,77-1,04)
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	1,03 (0,95-1,12)	0,94 (0,85-1,04)	0,94 (0,72-1,22)	0,85 (0,63-1,14)	0,97 (0,84-1,12)	0,91 (0,78-1,07)	1,09 (0,98-1,22)	0,97 (0,83-1,14)
Baixo colesterol HDL								
Ajustado para idade e gênero	1,16 (1,06-1,28)*	0,95 (0,84-1,08)	0,79 (0,57-1,09)	0,97 (0,69-1,36)	1,04 (0,88-1,23)	0,7 (0,58-0,86)*	1,19 (1,04-1,36)*	0,97 (0,79-1,18)
Ajustado para fatores de risco†	1,11 (1,01-1,23)*	0,78 (0,69-0,89)*	0,8 (0,57-1,11)	0,92 (0,65-1,31)	1,03 (0,86-1,22)	0,62 (0,51-0,77)*	1,15 (1-1,32)*	0,79 (0,64-0,97)*
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	1,03 (0,93-1,14)	0,7 (0,61-0,8)*	0,8 (0,57-1,11)	0,93 (0,65-1,33)	1,02 (0,86-1,22)	0,62 (0,5-0,76)*	1,08 (0,94-1,25)	0,71 (0,57-0,87)*
Índice TG/HDL-								
Ajustado para idade e gênero	1,03 (1,01-1,06)*	0,93 (0,9-0,95)*	0,91 (0,83-0,99)*	0,86 (0,78-0,94)*	0,96 (0,92-1,01)	0,85 (0,81-0,89)*	1,04 (1,01-1,08)*	0,91 (0,87-0,95)*
Ajustado para fatores de risco†	1,01 (0,99-1,03)	0,85 (0,83-0,87)*	0,92 (0,85-1)*	0,84 (0,77-0,91)*	0,96 (0,92-1)*	0,8 (0,77-0,84)*	1,03 (1-1,06)	0,84 (0,8-0,87)*
Ajustado para fatores socioeconômicos‡	0,98 (0,95-1)*	0,81 (0,79-0,84)*	0,92 (0,85-0,99)*	0,83 (0,76-0,91)*	0,96 (0,92-1)	0,8 (0,77-0,84)*	1 (0,97-1,03)	0,8 (0,77-0,84)*

*p-valor < 0,05

† Ajuste para fatores de risco inclui: IMC, hipertensão arterial, diabetes mellitus, história familiar de ataque cardíaco e tratamento com droga hipolipemiante.

‡ Ajuste para fatores socioeconômicos inclui: nível ocupacional, renda e nível educacional.

**Ajuste para fatores socioeconômicos, na análise estratificada por nível educacional, inclui: nível ocupacional e renda.

Na análise estratificada por gênero (Tabela 11), homens negros e mulatos foram menos prováveis de ter dislipidemia do que brancos, mas após ajustes socioeconômicos a diferença desaparece. O mesmo acontece com mulheres negras em relação à dislipidemia mensurada. Para baixo HDL-c, após todos os ajustes, nós podemos observar que homens negros foram 39% menos prováveis de ter esse fator de risco do que homens brancos e mulheres negras foram 36% menos prováveis de ter baixo HDL-c do que mulheres brancas.

Na Tabela 13 mostramos os resultados dos termos de interação entre gênero e etnia para todas as variáveis modeladas. As interações foram testadas nos modelos 3 e 4, após todos os ajustes e foram significantes estatisticamente para as variáveis TG, HDL-c, LDL-c e índice TG/HDL-c.

Tabela 13: β -coeficiente e p-valor os termos de interação : etnia-gênero, etnia-renda e etnia-nível educacional, no ELSA-Brasil.

Termos de interação	Etnia-Gênero		Etnia-Renda		Etnia-Nível educacional			
	Negra-feminino (vs. Branca-masculino)		Negra-alta renda (vs. Branca-baixa renda)		Negra-secundário (vs. Branca-primário)		Negra-superior (vs. Branca-primário)	
	β	p-valor	β	p-valor	β	p-valor	β	p-valor
Dislipidemia auto-declarada								
Modelo 3	-0,1026	0,3471	0,1216	0,3339	-0,2685	0,1327	-0,2890	0,1062
Modelo 4	-0,0865	0,4288	0,1169	0,3535	-0,2694	0,1321	-0,3000	0,0941
Dislipidemia								
Modelo 3	-0,0459	0,6462	-0,0926	0,4221	0,0318	0,8486	0,0537	0,7471
Modelo 4	-0,0416	0,6776	-0,0935	0,4178	0,0309	0,8528	0,0495	0,7661
Triglicerídeos								
Modelo 3	-0,1073	<0,001	0,0474	0,0724	-0,0291	0,4418	-0,0370	0,3291
Modelo 4	-0,1021	<0,001	0,0463	0,0786	-0,0300	0,4269	-0,0414	0,2730
Total-c								
Modelo 3	-0,0382	<0,001	0,0071	0,4968	0,0118	0,4333	-0,0005	0,9729
Modelo 4	-0,0368	<0,001	0,0069	0,5077	0,0116	0,4386	-0,0012	0,9354
HDL-c								
Modelo 3	-0,0433	<0,001	-0,0339	0,0048	0,0207	0,2311	-0,0035	0,8664
Modelo 4	-0,0439	<0,001	-0,0338	0,0050	0,0208	0,2289	-0,0030	0,8599
LDL-c								
Modelo 3	-0,0253	0,0490	0,0143	0,3361	0,0175	0,4131	0,0044	0,8344
Modelo 4	-0,0248	0,0536	0,0142	0,3400	0,0174	0,4154	0,0040	0,8504
Baixo HDL-c								
Modelo 3	0,2381	0,0883	0,3761	0,0131	-0,3829	0,0634	-0,1824	0,3784
Modelo 4	0,2408	0,0848	0,3762	0,0130	-0,3829	0,0634	-0,1834	0,3759
TG/HDL-c								
Modelo 3	-0,0639	0,0196	0,0814	0,0101	-0,0499	0,2726	-0,0334	0,4620
Modelo 4	-0,0581	0,0335	0,0801	0,0112	-0,0509	0,2621	-0,0383	0,3977

Brevemente, mulheres negras foram menos prováveis de ter altos níveis séricos de TG, total-c, HDL-c e LDL-c do que homens brancos. As Tabelas 11 e 14 ampliam a visão da interação, mostrando que apesar do efeito de etnia ocorrer em ambos os gêneros, em geral ele é mais pronunciado em mulheres negras do que em outros grupos de gênero-etnia. Mulheres são mais prováveis do que homens de ter ambos, seguro de saúde e uma fonte contínua de cuidados primários (61) e relataram procurar serviços de saúde com mais frequência do que homens (62). Essas diferenças ambientais poderiam explicar parte das diferenças observadas entre os gêneros no efeito de etnia.

Além disso, vem sendo mostrado que indicadores de variáveis socioeconômicas a nível individual não são equivalentes entre as etnias. Tentando explorar de diferentes formas como etnia e fatores socioeconômicos se combinam na modulação de traços lipídicos, nós calculamos os termos de interação para etnia mais nível educacional e etnia com renda. Esses resultados são apresentados na Tabela 13.

4.2.5. Diferenças na ingestão de lipídio e energia entre etnias não explicam os resultados observados

Finalmente nós estudamos a relação entre lipídios e ingestão energética. Nós observamos evidências de associações significativas entre lipídios para ambos, ingestão total de energia e gordura saturada. O nutriente residual foi associado com TG, total-c, HDL-c, e índice TG/HDL-c. Os coeficientes e os p-valores estão na Tabela 14. A análise realizada com o ajuste para nutriente residual global estratificada por gênero não alterou a relação entre etnia e as variáveis lipídicas. As razões de chance e os respectivos intervalos de confiança estão na Tabela 15.

Tabela 14: β -coeficientes e p-valores para modelos ajustados onde, ingestão energética como variável independente e lipídeos como variáveis dependentes.

Variáveis Covariáveis	Ingesta energética total		Ingesta de gordura saturada		Nutriente residual	
	β	p-valores	β	p-valores	B	p-valores
Triglicerídeos	3,76e-05	<0,001	0,0005	0,028	-0,0058	<0,001
Total-c	-4,68e-06	<0,001	-0,0004	<0,001	-0,0005	0,0016
HDL-c	-2,74e-05	<0,001	-0,0013	<0,001	0,0011	<0,001
LDL-c	-4,20e-06	0,025	-0,0003	0,017	-0,0002	0,355
TG/HDL-c	5,63e-05	<0,001	0,0019	<0,001	-0,0069	<0,001

4.3. Discussão

Os achados destas análises sugerem uma associação entre etnia e HDL-c e TG na nossa população de estudo. Níveis elevados de TG e baixo HDL-c são características comuns da dislipidemia. Na amostra estudada, a etnia negra foi significativamente associada com baixa concentração de TG e alta de HDL-c para todos os estratos de gênero, educação e socioeconômico. Para TG e HDL-c indivíduos negros têm menor risco do que brancos. Não observamos diferença significativa para mulatos. O índice TG/HDL-c foi maior entre os participantes brancos do que entre os negros (Tabelas 10, 11 e 12). Similares aos nossos resultados, outros estudos tem mostrado que afrodescendentes têm menor concentração de TG e maior de HDL-c (28,63,64). Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) tem mostrado que negros tipicamente tem menores níveis de TG e HDL-c do que brancos (65). Esses achados vêm sendo repetidos em outros países como Canadá, e em Londres – encontraram uma relação entre afro-caribenhos e intolerância a glicose para risco coronário em afro caribenhos comparados com europeus (66,67). Muitos desses estudos, portanto não exploram se tais diferenças são definidas ambientalmente ou biologicamente.

Nós também observamos que as diferenças entre indivíduos negros e brancos para TG e HDL-c não sofrem influência pelo ajuste de fatores socioeconômicos. Em todas as análises o efeito foi quase o mesmo sugerindo que além das disparidades socioeconômicas e ambientais entre esses grupos fatores biológicos também contribuem para a variação interindividual desses importantes traços (Tabela 10). Após a categorização de HDL-c (baixo HDL-c como < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres), a despeito da influência dos ajustes socioeconômicos, negros continuam mostrando um aumento significativo de 8% na probabilidade de baixo HDL-c, comparado com brancos (Tabela 12).

Parte da disparidade étnica nas concentrações de HDL-c e TG podem estar sendo confundidas pelos múltiplos fatores de interação. Nós encontramos interações significativas entre gênero e etnia para TG, HDL-c, LDL-c e total-c (Tabela 13). As interações entre nível educacional e etnia não foram significativas estatisticamente. Interação entre renda e etnia foi significativa para HDL-c, baixo HDL-c, e índice TG/HDL-c, mesmo após o ajuste para nutriente residual, o qual considera ingesta de gordura saturada (Tabela 15).

Tabela 15: Modelos ajustados para dislipidemia auto declarada, triglicerídeos, total-c, HDL-c, LDL-c, dislipidemia bioquímica, baixo HDL-c, índice TG/HDL-c. Análise global e estratificada por gênero.

	Análise global		Male		Feminino	
Etnia (vs. Branca)	Mulato	Negra	Mulato	Negra	Mulato	Negra
Modelos	Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)	
Dislipidemia auto-declarada						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1.13 (1.04-1.24)*	1.07 (0.96-1.2)	1 (0.88-1.15)	1.15 (0.97-1.37)	1.25 (1.12-1.42)*	1.03 (0.88-1.2)
Adicionado ajuste para nutriente residual	1.11 (1.01-1.21)*	1.04 (0.93-1.16)	0.98 (0.86-1.12)	1.12 (0.94-1.33)	1.22 (1.07-1.38)*	0.98 (0.84-1.15)
Triglicerídeos						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	0.99 (0.96-1.02)	0.91 (0.87-0.95)*	0.99 (0.96-1.02)	0.91 (0.87-0.95)*	0.98 (0.95-1)	0.83 (0.8-0.85)*
Adicionado ajuste para nutriente residual	0.98 (0.96-0.99)*	0.85 (0.83-0.87)*	0.98 (0.95-1.01)	0.9 (0.87-0.94)*	0.97 (0.95-99)*	0.82 (0.79-0.84)*
Colesterol total						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1.01 (1-1.01)	0.99 (0.98-1)	1.01 (1-1.02)	1.02 (1.01-1.04)*	1 (1-1.01)	0.98 (0.97-0.99)*
Adicionado ajuste para nutriente residual	1.01 (1-1.01)	0.99 (0.99-1)	1 (0.99-1.02)	1.02 (1-1.03)*	1 (0.99-1.01)	0.98 (0.97-0.99)*
Colesterol HDL						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1.01 (1-1.01)	1.06 (1.05-1.07)*	1.01 (0.99-1.02)	1.06 (1.04-1.08)*	1 (0.99-1.01)	1.04 (1.03-1.06)*
Adicionado ajuste para nutriente residual	1.01 (1-1.02)	1.06 (1.05-1.07)*	1.01 (1-1.03)	1.08 (1.06-1.1)*	1 (0.99-1.01)	1.05 (1.03-1.06)*
Colesterol LDL						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1.01 (1-1.03)*	1 (0.99-1.01)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.04)	1.01 (1-1.03)*	0.89 (0.78-1.03)
Adicionado ajuste para nutriente residual	1.01 (1-1.02)*	1 (0.99-1.01)	1.01 (0.99-1.03)	1.02 (1-1.04)	1.01 (1-1.03)	0.98 (0.97-1)*
Dislipidemia						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1.03 (0.95-1.12)	0.94 (0.85-1.04)	0.95 (0.84-1.07)	1 (0.85-1.17)	1.1 (0.98-1.24)	0.9 (0.79-1.04)
Adicionado ajuste para nutriente residual	1.02 (0.94-1.11)	0.93 (0.84-1.03)	0.94 (0.84-1.06)	0.99 (0.84-1.16)	1.09 (0.97-1.22)	0.88 (0.77-1.01)
Baixo colesterol HDL						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	1.03 (0.93-1.14)	0.7 (0.61-0.8)*	0.98 (0.83-1.15)	0.61 (0.48-0.78)*	1.17 (0.86-1.59)	0.64 (0.42-0.98)*
Adicionado ajuste para nutriente residual	1.03 (0.93-1.14)	0.7 (0.61-0.81)*	0.99 (0.84-1.17)	0.62 (0.49-0.79)*	1.13 (0.82-1.54)	0.61 (0.4-0.93)*
Índice TG/HDL-c						
Ajuste para fatores socioeconômicos‡	0.98 (0.95-1)*	0.81 (0.79-0.84)*	0.97 (0.94-1.01)	0.84 (0.8-0.88)*	0.98 (0.95-1.01)	0.79 (0.76-0.82)*
Adicionado ajuste para nutriente residual	0.97 (0.95-0.99)*	0.8 (0.78-0.83)*	0.97 (0.93-1)	0.84 (0.8-0.88)*	0.97 (0.94-1)*	0.78 (0.75-0.81)*

*p-valor < 0,05; ‡Ajuste para fatores socioeconômicos inclui: nível ocupacional, renda e nível educacional.

Dados nacionais revelam altos níveis de desigualdade racial nas variáveis socioeconômicas. Na nossa amostra o cenário não é diferente e todas as variáveis socioeconômicas descritas são padronizadas por etnia (Tabela 8). Vários estudos descrevem que indivíduos com baixos níveis de educação e renda familiar tem significativamente menor qualidade de vida em saúde (36–38,40–44). Essa questão foi discutida na seção 1 deste relatório onde os resultados sugeriram um papel protetor da educação no risco cardiovascular.

Winkleby et al (1998) relatou que educação pode ser um preditor mais forte e persistente de risco de DCV do que renda ou ocupação entre brancos norte americanos (68). Infelizmente poucos estudos investigam as diferenças no perfil lipídico pelos padrões socioeconômicos, educação, renda e ocupação (69,70). Nos nossos ajustes consideramos esses três indicadores socioeconômicos. Como esperado, delineando a multidimensionalidade social concomitante de etnia em nossa amostra, mulatos e negros tiveram significativamente menos anos de educação formal e salários significativamente menores. Notavelmente, e diferente do que foi visto com as diferenças nos fenótipos lipídicos aqui estudados as disparidades socioeconômicas apresentam um “tipo linear” de associação, onde mulatos são situados entre negros e brancos.

Para reduzir a possibilidade de viés de diagnóstico ou tratamento nos nossos resultados, nós plotamos diagramas de Venn permitindo uma exploração geral das diferentes taxas de diagnóstico de dislipidemia, tratamento com hipolipemiantes e status bioquímico (Figura 1). Os diagramas foram construídos por grupos de etnia e de nível educacional. Notavelmente, para todos os grupos a distribuição da proporção de dislipidemia e tratamento foram quase as mesmas. Pequenas diferenças foram encontradas entre os grupos étnicos, mas elas não foram relevantes. Portanto, influência de viés de diagnóstico e tratamento nos grupos analisados não parece explicar os resultados observados.

Deve ser notado, portanto, que em geral, que dislipidemia auto-declarada é usualmente devido a altos níveis de LDL-c ou total-c e o que nós temos utilizado para definir dislipidemia por status bioquímico também foi baseado nas concentrações de LDL-c. Assim, apesar dos nossos principais achados se referirem a HDL-c e TG, e pelo fato de nós não acharmos forte evidência de um viés geral, étnico e/ou educacional em relação ao diagnóstico ou tratamento de dislipidemia, não podemos eliminar completamente a possibilidade dos nossos resultados serem devido à confundidores residuais de variáveis não mensuradas.

Diferente do que são usualmente reportados em estudos de etnia, indivíduos negros foram associados com melhor perfil lipídico do que brancos, ao menos em relação a HDL-c e TG. Esse mesmo

padrão tem sido previamente reportado por outro estudo de base populacional, apesar de ser para dislipidemia auto-declarada (52). Além disso, para esses dois traços, não observamos um efeito específico de gênero, homens negros tiveram o mesmo tamanho de efeito que mulheres negras. Uma vez que na sociedade brasileira as mulheres negras estão em duplo perigo devido à discriminação racial e por gênero, a falta de diferença no tamanho do efeito para a associação descrita entre gêneros sugere um verdadeiro efeito biológico não confundido pelas variáveis socioeconômicas.

A base biológica para uma associação entre HDL-c e TG não é completamente entendida, mas estudos genéticos em genes relacionados ao metabolismo desses lipídios propuseram possíveis explicações. Hall et al. (2000), estudou o gene da lipase lipoproteica (LPL) em uma amostra populacional multiétnica de Londres. Eles encontraram frequências significativamente maiores dos alelos H-, N9 e -93G em negros comparando com asiáticos e brancos (71). Menores concentrações de TG foram encontradas no transportados de -93G (72,73), em contraste, a mutação N9 resulta em uma proteína com falha na secreção *in vitro* (74). Para os autores, isso sugere que indivíduos -93G/N9 irão produzir uma grande quantidade de enzima defeituosa.

É importante notar que a dieta é certamente importante na determinação das concentrações de TG e HDL-c (75–77), e o efeito da dieta sobre fatores de risco cardiovascular pode diferir baseado no genótipo. Nettleton et al (2007) estudou esse efeito em variantes genéticas de metabolismo lipídico em homens e mulheres brancos e afro americanos. Esse estudo encontrou interação significativa entre dieta gordurosa e o genótipo LIPC para HDL-c e TG e entre dieta gordurosa e o genótipo LPL para HDL-c em ambos os grupos étnicos (78).

A evidência mais robusta confirmando nossos resultados vem de um estudo de mapeamento genético de mistura para traços relacionados a lipídios. Deo RC et al. (2009) estudaram a amostra do Jackson Heart Study e realizaram um mapeamento genético de mistura e observaram que os traços com a associação mais forte com ancestralidade foram TG e HDL-c sugerindo que esses traços são de fato uns dos mais ligados a ter determinantes biológicos em seus níveis (79). Em outra iniciativa de mapeamento genético de mistura, Basu A et al. (2009), estudando uma amostra do Family Blood Pressure Program também descreveram que ancestralidade europeia foi negativamente associada com os níveis de HDL-c e positivamente associada com TG, mas não com LDL-c (80). Os loci específicos caracterizados com essas diferenças de efeito não têm sido completamente caracterizados ainda.

Neste capítulo apresentamos resultados consistentes que evidenciam diferentes comportamentos para TG, HDL-c e índice TG/HDL-c entre as etnias. Isso pode refletir maior susceptibilidade de grupos

particulares para DCV. Essas associações são fortemente dependentes de confundidores socioeconômicos, mas variações existem na força e direção de cada padrão. No entanto, observamos que o efeito de etnia persiste mesmo após todas as correções.

5.Capítulo 3 - Determinação de Um Painel de Marcadores Informativos de Ancestralidade

Nos capítulos anteriores mostramos a influência da etnia auto-declarada em fatores de risco de DCV na nossa população. É importante ressaltar que raça/etnia são conceitos socioculturais e devido a isso carregam um viés de classificação. Desta forma, além de etnia auto-declarada é necessário incluir em pesquisas desse tipo uma classificação livre de tal viés, que seria a ancestralidade de cada indivíduo determinada geneticamente. O presente capítulo, portanto, descreve o processo realizado para definir um conjunto de marcadores capazes de inferir as proporções de miscigenação geneticamente ao nível individual.

A primeira pesquisa genômica ampla de 1.129 indivíduos (amostra brasileira + projeto HapMap III) com 365.116 SNPs (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphisms*) foi realizado por Giolo et al (81). O resultado mostrou que a população brasileira é mais miscigenada do que o esperado, trazendo possibilidades únicas para a pesquisa de marcadores genéticos relevantes via mapeamento de mistura.

A caracterização de padrões de variação genética tem contribuído para melhor entendimento da relação entre a composição genética e a classificação de raça/etnia, bem como melhorou o desenho e análise de estudos genéticos de associação conduzidos em amostras de populações miscigenadas. É bem conhecido que a diferença na frequência alélica entre populações continentais potencialmente cria um grande problema de confundimento na interpretação dos estudos de associação (82,83), e isso é especialmente relevante em populações miscigenadas. Este efeito de confundimento devido à estratificação populacional tem tornado particularmente evidente, e importante, à medida que mais estudos genéticos de associação são conduzidos entre amostras multiétnicas (84,85).

Muitos conjuntos de Marcadores Informativos de Ancestralidade (AIMs, do inglês *Ancestry Informative Markers*) têm sido desenvolvidos para estimar as proporções de mistura e estrutura continental em amostras miscigenadas de latino-americanos. No entanto, ao menos duas dificuldades são impostas ao aplicar esses painéis em uma nova amostra de estudo, (1) AIMs do tipo inserção-deleção (86–88) ou microssatélites (89) são de difícil reprodução, precisam de desenho de *primers* (iniciadores) por desenvolvedores e de condições padronizadas de PCR (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*), o que dificulta o acesso e reprodução em amostras grandes. Se os AIMs são SNPs, outra dificuldade (também presente no primeiro caso) é (2) a adequação da população ancestral usada como referência na seleção dos AIMs e seu efeito sobre as estimativas de ancestralidade para a população específica a ser estudada. Isso ocorre, em geral, quando amostras locais/regionais são parte do grupo de referência utilizado (87,90,91).

Sendo assim, este capítulo apresenta os resultados de análises de determinação de um conjunto mínimo de AIMS para determinar a ancestralidade e quantificar diferenças na contribuição de populações continentais por uma estratégia custo- e tempo-efetiva.

5.1. Metodologia de Estudo

5.1.1. População

O Projeto EpiGen-Brasil é um consórcio do qual fazem parte 6.487 indivíduos pertencentes a três coortes brasileiras de base populacional, com pelo menos 10 anos de seguimento, poucas perdas e monitoramento contínuo. As coortes são: (1) coorte de nascimento de Pelotas (3.736 indivíduos), Rio Grande do Sul, região sul do Brasil (92); (2) coorte idosos de Bambuí (1.442 indivíduos), Minas gerais, região sudeste do Brasil (93) e coorte de crianças de Salvador (1.309 indivíduos), Bahia, região nordeste do Brasil. Utilizamos amostras de DNA desses indivíduos para realizar as análises de ancestralidade genética. (94).

A coorte de nascimento de Pelotas foi conduzida em Pelotas, uma cidade com 214.000 habitantes na área urbana em 1982. Durante o ano de 1982, os três hospitais-maternidade da cidade foram visitados diariamente e os nascimentos foram registrados, correspondendo a 99,2% de todos os nascimentos da cidade. As 5.914 crianças nascido-vivas cujo familiares viviam na área urbana, constituíam a coorte original. Na idade de 23 anos, 3.736 participantes categorizaram sua cor/raça de acordo com 5 categorias: branca, pardo-mulata, negra, indígena e amarela, mais detalhes estão disponíveis no artigo (92).

A coorte de estudos de Bambuí é formada por idosos e está em andamento na cidade de Bambuí, essa cidade tem aproximadamente 15.000 habitantes. A população eleita para o estudo de coorte consistia em todos os residentes maiores de 60 anos e terminou em janeiro de 1997, os indivíduos foram identificados por um censo completo na cidade. De um total de 1.742 residentes idosos, 1606 constituíram a coorte original. Na linha de base, 1442 participantes declararam a si mesmos em uma das categorias de cor/raça mencionadas anteriormente, nenhum indivíduo se autodeclarou indígena ou amarelo. Para mais detalhes sobre a coorte de Bambuí o consultar o artigo (93).

O projeto Salvador-SCAALA é um estudo longitudinal envolvendo uma amostra de 1445 crianças com idade entre 4 e 11 anos no ano de 2005, vivendo em Salvador, uma cidade de 2,7 milhões de habitantes. A população de estudo é parte de um estudo observacional anterior que avaliou o impacto do saneamento sobre a diarreia em 24 áreas-sentinelas selecionadas para representar a população sem saneamento em Salvador. No seguimento de 2013, 879 participantes se declararam pertencentes a uma das categorias de cor/raça mencionadas anteriormente, e foram incluídos na presente análise. Mais detalhes no artigo (94).

Em relação à distribuição de cor da pele, na população estudada há um predomínio de indivíduos que se auto-declararam como brancos em Pelotas (77,5%) seguido por Bambuí (60,6%) e Salvador (7,4%); indivíduos negros foram predominantes em Salvador (49,3%) seguido por Pelotas (16,6%) e Bambuí (2,5%); e indivíduos autodeclarados como pardo-mulatos predominaram em Salvador (43,3%) seguido por Bambuí (36,9%) e Pelotas (5,8%).

O Projeto EpiGen-Brasil foi desenvolvido sob a aprovação do Comitê de Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nós assumimos como referências para populações ancestrais indivíduos do projeto HGDP (do inglês, Human Genome Diversity Project): Pima, Maya como referências ameríndias e do projeto HapMap III, africanos: YRI (Yoruba em Ibadan, Nigéria), LWK (Luhya em Webuye, Quênia), ASW (Americanos de ancestralidade africana em SW, USA); europeus: CEU (Residentes de Utah (CEPH) com ancestralidades Norte e Ocidente europeias) e TSI (Toscani na Itália). HapMap e HGDP são projetos que envolvem vários países com o intuito de identificar e catalogar semelhanças e diferenças genéticas entre os seres humanos, com a expectativa de que estas variantes genéticas auxiliem em estudos de associação genética de doenças complexas comuns estabelecendo uma conexão entre elas. Em suas bases de dados contém genotipagens de indivíduos de diversas populações, representando as diferentes etnias humanas.

5.1.2. Dados de genotipagem

Os indivíduos do projeto EpiGen-Brasil foram genotipados usando o Omni2.5 Illumina array pelo laboratório da Illumina em San Diego, CA, EUA. Para a análise de ancestralidade genética utilizamos

todos os SNPs comuns entre as populações de referência e as amostras do projeto EpiGen-Brasil, totalizando 370.539 SNPs comuns (Detalhes e informações adicionais estão disponíveis no site <https://epigen.grude.ufmg.br/>)

5.1.3. Análise estatística

Nós realizamos Análise de Componentes Principais (PCA, do inglês *Principal Components Analysis*) nos indivíduos genotipados, uma técnica de redução de dimensionalidade (95), para analisarmos os dados. PCA permite reduzir o tamanho dos dados pela obtenção de eixos de variação (autovalores e seus correspondentes autovetores) os quais contêm a maior parte da variabilidade dos dados, esses eixos são as componentes principais (PCs – *Principal Components*). A primeira PC é a combinação linear das variáveis que explica a maior proporção da variabilidade total, a segunda PC explica a segunda maior proporção da variação total, e assim por diante. Gráficos dos autovetores associados com os maiores autovalores foram então usados para investigar a estrutura ancestral da amostra de estudo.

A análise de ancestralidade global foi realizada utilizando o programa Admixture (96). Admixture é um programa para estimação de ancestralidade individual por probabilidade máxima a partir de bancos de dados de genotipagem de SNPs. Especificamente, uma abordagem de bloco de relaxamento para atualizar a frequência alélica e a fração de ancestralidade de forma alternada. Este programa estima parâmetros de erro padrão usando *bootstrapping*. Uma vez que a contribuição de diferentes genomas ancestrais tem sido previamente descrita por nosso grupo, bem como por outros, nós utilizamos uma abordagem supervisionada para determinação das ancestralidades. Nós utilizamos 200 replicações de *bootstrap* (padrão) e $K=3$ (K = número de populações ancestrais assumidas para a análise). Essa análise foi feita com um conjunto de dados contendo a genotipagem de 370.539 SNPs para EpiGen-Brasil mais populações de referência. Toda a manipulação do banco de dados genotípico foi feita pelo programa Plink (97).

5.1.4. Seleção do conjunto mínimo de AIMS

Para selecionar um conjunto mínimo de AIMS, inicialmente construímos vários painéis utilizando duas metodologias diferentes: PCA pelo programa Eigenstrat (95) e um algoritmo gerador de AIMS, implementado em um script Python por Galanter et al. (98). Inferimos a ancestralidade genética individual com cada painel e calculamos a correlação linear (pelo programa R) destes painéis com a ancestralidade inferida utilizando todos os 370.539 SNPs comuns. As seguintes seções detalham as metodologias empregadas.

5.1.5. Seleção por PCA

Para esse método de seleção utilizamos os pesos ordenados dos PCs obtidos a partir da análise com os 370.539 SNPs comuns. Conduzimos uma redução gradual no conjunto de SNPs com o objetivo de obter o menor conjunto de SNPs capaz de inferir as proporções de ancestralidade mais correlacionadas com todos os SNPs. Formamos 19 painéis partindo de 3.000 a 30 SNPs de maior influência (maior peso) para o primeiro, segundo e terceiro PCs, ou seja, o painel de 3.000 SNPs é formado pelos 1.000 SNPs de maior peso para o PC1, mais os 1.000 SNPs de maior peso para o PC2, mais os 1.000 SNPs de maior peso para o PC3. Além desses, mais 19 painéis partindo de 2.000 a 20 SNPs de maior peso para o primeiro e segundo componente principal selecionados da mesma forma que os anteriores (Tabela 16). Cada um desses painéis foi extraído dos indivíduos e a partir deles determinamos as ancestralidades pelo Admixture e calculamos a correlação de Spearman dessas com as ancestralidades calculadas a partir de todos os SNPs comuns.

5.1.6. Seleção pelo algoritmo gerador de AIMS (Galanter et al.)

Para essa seleção nós aplicamos aos nossos dados um algoritmo gerador de AIMS implementado como um script em Python descrito por Galanter et al. (98). Para cada SNP, para cada grupo ancestral, utilizamos o Plink para calcular a frequência alélica. Para cada marcador, o algoritmo calcula estatística de informatividade, incluindo delta, F_{st} (99), e informatividade de Rosenberg (100) para a atribuição estatística para cada par de grupos ancestrais (africano/europeu, europeu/ameríndio e africano/ameríndio), baseada na frequência do alelo de referência. As estatísticas de comprimento do

ramo locus específico (LSBL, do inglês *Locus Specific Branch Length*) (101) foi estimada para cada população e para cada estatística de informatividade para traduzir as métricas pareadas dentro de uma estatística população-específica. A cada estágio, o algoritmo seleciona o polimorfismo com o maior LSBL para a população com o menor LSBL cumulativo que preencheu os critérios de inclusão. Os critérios estão detalhados a seguir.

O algoritmo exclui polimorfismos se eles estão em desequilíbrio de ligação ($r^2 \geq 0,1$) ou os quais a distância física pré-definida for $\leq 500\text{Kb}$ pares de bases dos AIMS selecionados anteriormente. Esses critérios garantem o máximo de independência na informação e uma distribuição justa dos AIMS pelo genoma. Além do mais, com o objetivo de potencializar a aplicabilidade dos AIMS para todas as subpopulações de um grupo continental, potenciais AIMS são excluídos se há evidências de heterogeneidade significativa na frequência alélica entre as amostras que representam cada grupo ancestral (X^2 p-valor $\leq 0,01$).

Pelo algoritmo, podemos escolher diretamente o número final de AIMS desejado. Nós escolhemos 25 painéis abrangendo entre 2.000 e 20 AIMS (Tabela 16). Para cada painel formado calculamos as ancestralidades usando o Admixture e calculamos também a correlação de Spearman entre as ancestralidades estimadas com cada um deles e as estimadas pelo conjunto total de ~370 mil SNPs comuns. A Figura 2 apresenta o esquema de montagem dos painéis e de seleção dos AIMS.

Tabela 16: Esquema de seleção do painel de SNPs por diferentes metodologias. Essa tabela apresenta o número de SNPs que compõe cada painel e o total de painéis.

Painéis	3 Primeiros PCs	2 Primeiros PCs	Algoritmo
1	3000	2000	2000
2	2700	1800	1800
3	2400	1600	1600
...	...	...	...
12	300	200	300
13	270	180	250
14	240	160	200
...	...	...	...
Último painel	30	20	20
Total	19	19	25

5.1.7. Adequação do conjunto mínimo de AIMS em relação a diferentes populações de referência

Em bancos de dados públicos existem várias populações as quais são utilizadas como referência em estudos que inferem proporção de ancestralidade genética em populações miscigenadas. Essa análise

Figura 2: Esquema de seleção do painel de AIMs.

Fluxograma da seleção do painel de SNPs marcadores de ancestralidade. Partindo dos SNPs em comum entre EpiGen e as populações de referência (370.539), foram gerados painéis com números reduzidos de SNPs. Inferências de ancestralidades foram realizadas baseadas nesses painéis e comparadas com a ancestralidade calculada a partir de todos os SNPs comuns.

procura avaliar o quanto o painel mínimo selecionado é estável quando diferentes grupos populacionais são utilizados como referência. As populações utilizadas nesta análise pertencem aos projetos HapMap, HGDP e 1000 Genomes. A Tabela 17 especifica todas as amostras de referência utilizadas.

Tabela 17: Relação das populações de referência utilizadas, pertencentes aos projetos HapMap3, HGDP e 1000 Genomes (1000G).

Código da população (Projeto)	N	Descrição da população	Código do grupo populacional
ASW (HapMap3)	83	Americanos de ancestralidade africana em SW USA	AFR
LWK (HapMap3)	90	Luhya em Webuye, Quênia	AFR
YRI (HapMap3)	176	Yoruba em Ibadan, Nigéria	AFR
Bantu (HGDP)	20	África subsaariana	AFR
Mandenka (HGDP)	24	África subsaariana	AFR
CEU (HapMap3)	174	Residentes de Utah (CEPH) com ancestralidades Norte e Ocidente europeias	EUR
TSI (HapMap3)	88	Toscani na Itália	EUR
GBR (1000G)	89	Britânicos na Inglaterra e Escócia	EUR
IBS (1000G)	14	População ibérica na Espanha	EUR
Orcadian (HGDP)	16	Norte europeu	EUR
Russian (HGDP)	25	Norte europeu	EUR
MEX (1000G)	77	Indivíduos com ancestralidade mexicana em Los Angeles USA	AMR
Pima (HGDP)	25	México	AMR
Maya (HGDP)	25	México	AMR
Karytiana (HGDP)	24	Brasil	AMR
Surui (HGDP)	21	Brasil	AMR

Os grupos populacionais foram criados por estágios de substituição de uma população por outra do mesmo continente. Primeiro, nós substituímos as populações de referência de um continente, depois de dois continentes e finalmente substituímos as populações de referência dos três continentes. A Tabela 18 traz a composição dos grupos destacando as substituições em negrito. No grupo 1, substituímos somente as populações de referência africanas, no grupo 2 somente as referências europeias foram substituídas, no grupo 3 apenas as referências ameríndias, no grupo 4 substituímos as referências africanas e europeias, no grupo 5 as referências europeias e ameríndias, no grupo 6 as referências africanas e ameríndias foram substituídas, no grupo 7 todas as populações de referência foram substituídas (africanas, europeias e ameríndias), e os grupos 8 e 9 foram formados com um número reduzido de populações de referência.

Tabela 18: Composição dos grupos de populações de referência.

Grupos	Ancestralidade africana	Ancestralidade europeia	Ancestralidade ameríndia	N
Populações originais	ASW, LWK, YRI	CEU, TSI	Pima, Maya	661
Grupo 1	Bantu, Mandenka	CEU, TSI	Pima, Maya	356
Grupo 2	ASW, LWK, YRI	GBR, IBS, Russian, Orcadian	Pima, Maya	543
Grupo 3	ASW, LWK, YRI	CEU, TSI	Karitiana, Surui	656
Grupo 4	Bantu, Mandenka	GBR, IBS, Russian, Orcadian	Pima, Maya	238
Grupo 5	ASW, LWK, YRI	GBR, IBS, Russian, Orcadian	Karitiana, Surui	538
Grupo 6	Bantu, Mandenka	CEU, TSI	Karitiana, Surui	351
Grupo 7	Bantu, Mandenka	GBR, IBS, Russian, Orcadian	Karitiana, Surui	233
Grupo 8	YRI	CEU	MEX	427
Grupo 9	YRI	CEU	MEX, Pima, Maya	477

Para avaliar a estabilidade do painel frente às trocas nas populações de referência, formamos 10 conjuntos de dados (1 referência original – usada para criar o painel, e 9 grupos de população de

referência alternativos) com cada grupo e os indivíduos EpiGen contendo o painel mínimo de AIMs. Para cada conjunto de dados, nós corremos a análise Admixture para inferir a ancestralidade genética para os indivíduos do EpiGen. Para cada resultado do Admixture, calculamos as correlações de Spearman com as inferências usando ~370 mil SNPs.

Nós também calculamos a correlação de Spearman entre a ancestralidade inferida pela população original e as ancestralidades inferidas pelos grupos formados usando diferentes populações de referência.

5.1.8. Relação entre ancestralidade genética e um alelo associado com pigmentação da pele

O SNP rs1426654, do gene SLC24A5, resulta em uma substituição não sinônima de um aminoácido fortemente associada com a pigmentação da pele (102,103). O alelo G é mais frequente em populações africanas, o alelo A é mais frequente em populações europeias. Aqui nós utilizamos esse SNP como um representante de um traço o qual a associação com ancestralidade é forte e está bem estabelecida (cor da pele). Frente a isso nós investigamos se a ancestralidade inferida pelo painel mínimo prediz o genótipo desse SNP de forma semelhante que a ancestralidade inferida pelos dados genômicos (~370 mil SNPs). Nós realizamos uma regressão linear entre ancestralidade genética e o genótipo do rs1426654 (codificado como 0, 1 ou 2 cópias do alelo).

5.2. Resultados

5.2.1. Estrutura populacional e ancestralidade global

A análise de PCA mostrou um pronunciado padrão de variação genética dentro e entre as coortes. Como esperado, a maior variação (PC1) ocorre entre as populações europeias e africanas (39% da variabilidade total), as duas principais contribuições ancestrais para o Brasil. A segunda maior origem de variação ocorre entre as populações europeias e ameríndias (11% da variabilidade total). Para visualizar

separadamente esses padrões graficamente, projetamos, por coorte, os dois primeiros PCs e suas respectivas porcentagens de variação na Figura 3.

A população brasileira é formada um contínuo entre europeus e africanos. As coortes do sudeste e sul brasileiro (BambuÍ e Pelotas) estão mais próximas das amostras europeias do que o nordeste (Salvador), de acordo com estudos prévios (81), e consistentemente com a maior contribuição europeia nas coortes do sudeste e sul e a maior contribuição africana na coorte do nordeste. As ancestralidades populacionais estimadas pelo Admixture (médias das ancestralidades individuais) foram, para europeus, africanos e amerÍndios, respectivamente: 0,77, 0,15 e 0,08 para a coorte de Pelotas, 0,79, 0,14 e 0,07 para a coorte de Minas Gerais, e 0,43, 0,50 e 0,07 para a coorte de Salvador (Figura 4).

5.2.2. Minimum set of AIMS

Definir painéis mínimos de AIMS tem sido o foco de vários estudos (90,104). A Figura 4 mostra a correlação entre as ancestralidades europeias, africanas e amerÍndias, estimadas pelos nossos painéis de SNPs reduzidos, e as ancestralidades inferidas baseado nos ~370 mil SNPs comuns. As três partes da Figura 5 correspondem as diferentes estratégias adotadas para seleção dos AIMS: pela maximização dos pesos dos 1-2 PCs (Figura 5A), maximização dos pesos dos 1-3 PCs (Figura 5B) e usando o algoritmo do Galanter, que é baseado em estatísticas de genética de populações (Figura 5C). Apesar das correlações terem sido altas para as ancestralidades africanas e europeias por todo o espectro de painéis, as correlações foram menores para a ancestralidade amerÍndia, e usando somente os dois primeiros PCs para selecionar os AIMS, a redução da correlação é ainda maior, particularmente quando o painel possui menos 300 AIMS.

Figura 3: Resultados do PCA.

Gráfico de PCA projetando o primeiro e segundo eixos de variação e (PCs ou autovetores) as respectivas porcentagens de variação para 6.487 indivíduos das coortes EpiGen e populações de referência (HapMap e HGDP).

Figura 4: Proporção de miscigenação por indivíduo.

O gráfico de barras da análise de miscigenação mostra a ancestralidade individual das coortes EpiGen e potenciais populações parentais. Vermelho verde e azul representam as proporções das ancestralidades europeia, ameríndia e africana calculadas a partir das populações ancestrais. 1.ASW, 2.YRI, 3.LWK 4.CEU, 5.TSI, 6.Pima, 8.Maya, 10.MEX, 11.Pelotas, 12.Salvador e 13.Bambuí.

Figura 5: Correlações da ancestralidade no processo de seleção do painel.

Representação gráfica das correlações lineares entre as ancestralidades genéticas inferidas por cada painel de AIMs e o padrão ouro (~370 mil SNPs), considerando os painéis construídos a partir dos três métodos de seleção apresentados na seção Métodos. **A** – Seleção pelos 3 primeiros PCs; **B** – Seleção pelos 2 primeiros PCs; **C** – Seleção pelo algoritmo do Galanter.

Para maximizar a informação em relação à ancestralidade ameríndia, nós conduzimos uma segunda etapa de seleção manualmente partindo da seleção feita pelo algoritmo do Galanter. Esse algoritmo identifica quais SNPs são mais informativos para cada componente ancestral, permitindo assim que selecionássemos mais SNPs do componente ameríndio para compor o painel final. Ao final, identificamos um conjunto de 192 AIMS combinados manualmente, o qual chamamos de painel mínimo de AIMS. Esse conjunto reduzido é capaz de capturar 91%, 92% e 74%, respectivamente dos componentes africano, europeu, e ameríndio. As tabelas 19 e 20 apresentam mais análises explorando a correlação entre a ancestralidade inferida pelos ~370mil SNPs e a ancestralidade inferida pelos 192 AIMS usando outros grupos de população de referência. Esses resultados estão apresentados mais detalhadamente a seguir. A completa descrição dos 192 AIMS e suas respectivas estatísticas estão tabelados em anexo.

Nós também mostramos que a correlação entre a ancestralidade inferida pelos 192 SNPs e a ancestralidade inferida pelos ~370 mil SNPs comuns também é boa ao nível individual. Para isso nós selecionamos aleatoriamente 100 indivíduos de cada coorte e projetamos as proporções das ancestralidades inferidas pelos dois conjuntos de SNPs (Figura 6).

5.2.3. Adequação dos AIMS a diferentes populações de referência

A Tabela 19 mostra a correlação entre a ancestralidade inferida por cada grupo de referência (usando 192 AIMS) e a ancestralidade inferida por todos os SNPs comuns. Todos os grupos apresentaram praticamente as mesmas correlações para as ancestralidades africana, europeia e ameríndia, ou seja, a troca da população de referência não reduziu a capacidade de captura desses componentes na nossa amostra, exceto no caso do Grupo 8 para a ancestralidade ameríndia. No entanto, essa correlação reduzida é esperada no Grupo 8 porque este não inclui nenhuma população nativa americana como referência, mas apenas uma população miscigenada com um componente ameríndio alto como representante, amostras mexicanas. A Tabela 20 mostra a correlação entre a ancestralidade inferida por cada grupo de referência e a inferida pelo grupo de referência original, mas nesse caso, somente o painel mínimo de 192 SNPs foi utilizado para inferir as ancestralidades. Os resultados com todos os grupos mostraram quase 100% de correlação com os resultados do grupo original. Esses resultados sugerem que nossa estratégia de seleção de AIMS e nosso painel mínimo produzem estimações de ancestralidade muito estáveis, independente da população de referência utilizada.

Figura 6: Comparação, a nível individual, entre a ancestralidade genética inferida pelos ~370 mil SNPs e a ancestralidade inferida pelos 192 AIMs.

Representação Gráfica comparando as ancestralidades genéticas inferidas pelos AIMs com as inferidas pelo “padrão ouro” (~370 mil SNPs). Para essa representação selecionamos aleatoriamente um subconjunto de 100 59 indivíduos de cada coorte. (A) Estrutura de correlação para a ancestralidade africana; (B) estrutura de correlação para a ancestralidade europeia; (C) estrutura de correlação para a ancestralidade ameríndia.

Tabela 19: Correlações de Spearman (ρ) entre as ancestralidades individuais inferidas pelos ~300 mil SNPs comuns e as ancestralidades inferidas pelos 192 AIMs. Considerando os diferentes grupos de populações de referência analisados com os 192 AIMs.

192 AIMs Pop. ref.	~370K SNPs common		
	Ancestralidade africana	Ancestralidade europeia	Ancestralidade ameríndia
Pop. originais	0,889384	0,912636	0,703948
Grupo 1	0,888627	0,912070	0,702670
Grupo 2	0,889038	0,912053	0,703259
Grupo 3	0,888894	0,912882	0,704362
Grupo 4	0,888158	0,911343	0,702319
Grupo 5	0,888487	0,912286	0,704278
Grupo 6	0,887827	0,912126	0,703009
Grupo 7	0,887272	0,911433	0,703291
Grupo 8	0,887519	0,892294	0,647826
Grupo 9	0,889163	0,912375	0,703697

Tabela 20: Correlações de Spearman (ρ) entre as ancestralidades individuais inferidas pelos 192 AIMs utilizando as populações de referência originais e as ancestralidades utilizando os diferentes grupos de referência.

192 AIMs Pop. ref.	192 AIMs – Populações originais		
	Ancestralidade africana	Ancestralidade europeia	Ancestralidade ameríndia
Grupo 1	0,999719	0,999832	0,999768
Grupo 2	0,999852	0,999917	0,999594
Grupo 3	0,999435	0,999378	0,995298
Grupo 4	0,999676	0,999763	0,999691
Grupo 5	0,999437	0,999362	0,995802
Grupo 6	0,999014	0,999314	0,994651
Grupo 7	0,999030	0,999298	0,995476
Grupo 8	0,999484	0,985098	0,975782
Grupo 9	0,999925	0,999965	0,999820

5.2.4. Relação entre ancestralidade Genética e rs1426654, associado com pigmentação da pele

A Tabela 21 mostra a proporção de ancestralidade genética e a frequência do alelo G do rs1426654 por coorte. Bambuí e Pelotas têm a menor proporção de ancestralidade africana, e, também a

menor frequência do alelo G, 0,18 e 0,20 respectivamente. Salvador tem 50% de ancestralidade africana e 0,46 de frequência do alelo G. Como esperado, a ancestralidade africana teve uma associação positiva com o alelo G e a ancestralidade europeia teve uma associação negativa, em todas as coortes. A ancestralidade ameríndia foi positivamente associada com o alelo G nas coortes de Bambuí e pelotas, e negativamente associada na coorte de Salvador, mas o valor do coeficiente beta foi muito baixo (-0,004 e -0,002). O mais importante, no entanto, é que as estimativas de associação foram quase idênticas quando usamos as ancestralidades derivadas do painel de AIMs (Tabela 22).

Tabela 21: Proporção de ancestralidade genética (usando ~370 mil SNPs) e frequência alélica do rs1426654 (cor da pele) nas coortes EpiGen.

População	Proporção de ancestralidade genética			Frequência alélica (G)
	Africana	Europeia	Ameríndia	rs1426654
Salvador	0,50	0,43	0,07	0,4614
Bambuí	0,14	0,79	0,07	0,1813
Pelotas	0,15	0,77	0,07	0,2009
EpiGen	0,22	0,70	0,08	0,2647

Tabela 22: β -coeficiente das associações entre ancestralidade genética e o rs1426654 (alelo G) nas coortes EpiGen.

População	Ancestralidade africana		Ancestralidade europeia		Ancestralidade ameríndia	
	Genômica	AIMs	Genômica	AIMs	Genômica	AIMs
Salvador	0,085*	0,107*	-0,081*	-0,0104*	-0,004*	-0,002
Bambuí	0,129*	0,133*	-0,151*	-0,151*	0,023*	0,018*
Pelotas	0,198*	0,200*	-0,214*	-0,212*	0,016*	0,013*
EpiGen	0,212*	0,216*	-0,220*	-0,221*	0,008*	0,005*

* p-valor < 0,001

5.3. Discussão

O presente estudo foi conduzido utilizando uma grande amostra de indivíduos brasileiros de diferentes partes do país nos permitindo o desenvolvimento de um conjunto de AIMs para acuradamente

estimar os componentes ancestrais (africano, europeu e ameríndio) de amostras americanas miscigenadas contemporâneas, especialmente da população brasileira.

Estudos prévios identificaram AIMS que exibiram uma grande diferença na frequência alélica entre as populações de descendentes europeus, ameríndios e africanos, e, portanto confere poder aumentado para detectar níveis de estratificação na população Latino Americana, ao nível continental (90,98,105–107).

Portanto, poucas populações brasileiras foram incluídas nesses estudos. Aqui, nós apresentamos resultados baseados em três grandes coortes brasileiras de base populacional de diferentes partes do país, com diferentes histórias demográficas e de miscigenação.

Muitas populações da América Latina contemporânea resultam de três principais contribuições ancestrais. Nativa americana (ameríndios), europeus e africanos. A história da colonização de cada país é o preditor mais importante da atual proporção média de contribuição ancestral. Imigrantes africanos no Brasil, e em outros países latino americanos onde tal componente ancestral é encontrado, eram principalmente originados do mercado de escravos. Imigrantes europeus eram principalmente da Espanha, para países de língua espanhola, e Portugal, para o Brasil. A contribuição ameríndia veio dos nativos de cada região da América onde os países estão hoje, e, no Brasil, estes eram grupos isolados (108).

México, América Central, e América do Sul (com exceção do Brasil) têm cerca de 40 - 48% de ancestralidade ameríndia. Cuba, República Dominicana e Porto Rico têm em torno de 6 -13% de ancestralidade ameríndia (106). Pelos nossos resultados, a população urbana brasileira (Minas Gerais, Salvador e Pelotas) tem cerca de 7% de contribuição ancestral ameríndia. Esse componente ancestral é o fator mais importante quando se estuda as diferenças na estrutura ancestral entre os países da América Latina, porque suas origens são muito heterogêneas. Além do mais, a maior variabilidade na população de referência usada como representante da ancestralidade ameríndia (em geral os investigadores usam grupos nativos locais como amostras de referência para nativos americanos) é também uma das principais responsáveis pela “incompatibilidade” entre os diferentes painéis de AIMS propostos para a população latina americana. Trabalhos futuros sobre o entendimento da contribuição ancestral específica de diferentes populações nativas americanas são garantidos e devem, no futuro, aumentar a robustez da inferência da ancestralidade ameríndia genômica.

A análise de PCA mostra grande mistura entre os indivíduos de descendência africana e europeia. Isso ocorreu desde o início da colonização e persiste até os dias de hoje (Figura 3). Assim, o genoma dos indivíduos brasileiro consiste em segmentos cromossômicos de distintas origens ancestrais principalmente derivados de mistura europeia e africana.

A Figura 3 mostra a estrutura ancestral por coorte. Bambuí (Figura 3A) e Pelotas (Figura 3B) são mais próximas das referências ancestrais europeias do que Salvador (Figura 3C). Essas observações estão em concordância com a história de colonização dessas regiões. Essas estruturas são consistentes com a porcentagem de etnia autodeclarada informada em cada coorte.

Houve uma forte correlação entre as estimativas de ancestralidades obtidas pelo painel de AIMs e aquelas obtidas a partir dos ~370 mil SNPs comuns entre o projeto EpiGen e as populações das bases de dados públicas, provendo um forte suporte para o uso do proposto painel para uma estimação de ancestralidade acurada. A correlação foi menor para o componente ameríndio, o menor componente ancestral.

As correlações foram calculadas usando o conjunto completo de amostras, mas na Figura 6 é possível avaliar as correlações ao nível individual para um subconjunto dos indivíduos estudados. Assim, nós sugerimos que o painel de AIMs derivado pode ser aplicado para ambos os níveis, populacional e individual.

Nós também observamos que a ancestralidade genética inferida pelo pequeno número de AIMs (192 SNPs) provê quase o mesmo resultado do que a ancestralidade inferida pelos dados genômicos (~370 mil SNPs) em um teste de associação simples. O SNP escolhido para esse teste foi o rs1426654, um SNP relacionado à pigmentação da pele. O alelo A tem uma frequência de 98-100% em europeus, enquanto o alelo G tem uma frequência de 97-100% em africanos (102). Em nossa amostra brasileira a frequência do alelo G varia de 0,18 a 0,46%. Os resultados da associação entre ancestralidade genética e o alelo G foram quase os mesmos para as ancestralidades definidas pelos dados genômicos ou pelos AIMs.

O proposto painel de AIMs terá importantes implicações para o correto desenho e planejamento de estudos que explorem traços complexos nessa população. Este estudo usa dados de coortes do Sul, Sudeste e Nordeste brasileiro e foi capaz de capturar e incorporar no painel derivado a variabilidade geral da miscigenação que tem sido previamente descrita para a população brasileira.

Para a tipagem deste painel de SNPs, plataformas de genotipagem multiplex flexíveis baseadas em PCR podem ser usadas. O custo desse tipo de genotipagem é determinado pelo tamanho do volume da reação de PCR. Uma vez que poucos reagentes são necessários para volumes menores, plataformas que realizem a genotipagem utilizando menores volumes são mais adequadas para se obter um resultado mais custo-efetivo. De fato, nós desenhamos um ensaio TaqMan® SNP de genotipagem em um chip contendo os 192 AIMs utilizando a plataforma de PCR em tempo real OpenArray® (Applied Biosystems, Foster, CA, EUA). Essa plataforma de genotipagem é capaz de realizar reações de PCR para um grande número de amostras usando um volume muito baixo, assim a tipagem pode ser feita rapidamente e de forma eficiente com um baixo custo. Os ensaios já estão prontos e comercialmente disponíveis. Nós também lembramos que esses SNPs também são parte do array Omni2.5 da Illumina.

Finalmente, nossos resultados permitem uma forte afirmação de que esses 192 AIMs podem ser utilizados para caracterização de conjuntos amostrais de diversos grupos populacionais miscigenados. Os marcadores podem ser aplicados tanto para identificar quanto para quantificar a ancestralidade de indivíduos de um estudo particular, incluindo indivíduos da América Latina ou de populações estadunidenses de origem hispânico-latina, ou para ajustar para ancestralidade genética em estudos de associação, reduzindo a heterogeneidade ancestral que pode também corresponder à redução da heterogeneidade genética para traços específicos. O uso do nosso painel de marcadores também contribui para minimizar a probabilidade de obter resultados falso positivos pelo ajuste para a estrutura genética da população.

6. Capítulo 4 – Ancestralidade genética dos participantes ELSA-Brasil e sua associação com níveis séricos de lipídios.

Este capítulo irá descrever o processo de genotipagem dos AIMS na população ELSA-Brasil e os primeiros resultados de associação com o painel de marcadores de ancestralidade genética.

6.1. Metodologia de Estudo

6.1.1. Amostras

A genotipagem para os AIMS foi feita com amostras do projeto ELSA-Brasil pertencentes aos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas gerais e Bahia, as análises de associação com ancestralidade genética foram realizadas com as amostras de São Paulo. As amostras de DNA foram obtidas a partir de leucócitos presentes nas amostras sangue dos participantes, utilizando a técnica de precipitação salina. Antes de seguir para a genotipagem, as mesmas foram padronizadas em uma concentração 50ng/ml e passaram por uma seleção de qualidade de pureza de dupla fita (260/280). As amostras que originalmente não estavam dentro do padrão de qualidade foram purificadas para atingir maior pureza, a purificação foi realizada com o kit comercial Invisorb® Fragment CleanUp – STRATTEC. No final do processo de purificação, apenas amostras que atingiram a razão de pureza entre 1,68 e 2,12 permaneceram no estudo de ancestralidade.

6.1.2. Genotipagem

Para a obtenção dos genótipos correspondentes aos 192 marcadores, foi utilizada uma plataforma de genotipagem disponível comercialmente (Applied Biosystems™ QuantStudio™ 12K Flex). Essa plataforma utiliza o método de PCR em tempo real, uma técnica que permite o acompanhamento da reação e a apresentação dos resultados de forma precisa e rápida.

A genotipagem foi feita por meio de um chip de genotipagem, ou seja, uma lâmina que contém os moldes para cada um dos marcadores dispostos em nano poços agrupados em arrays, de forma que cada lâmina possui arrays suficientes para obter os 192 genótipos de 15 indivíduos ao mesmo tempo mais uma reação de controle negativo para avaliar a qualidade da genotipagem. Todo o processo de genotipagem no

equipamento ocorre internamente e ao final do processo obtemos os genótipos dos AIMs para cada indivíduo.

6.1.3. Análise de ancestralidade

A análise de ancestralidade foi feita pelo programa Admixture [66] como descrito na seção anterior, ao final dessa análise obtemos as proporções genéticas individuais de ancestralidade europeia, africana e ameríndia.

6.1.4. Análise de associação entre ancestralidade genética e etnia auto referida

A variável etnia auto referida bastante abordada nesse estudo é, como o nome diz, uma atribuição de escolha pessoal, baseada em percepções individuais, ou seja, não é baseada apenas em características biológicas pessoais, mas também é carregada de influências socioculturais. Dessa forma, nós avaliamos a associação entre as proporções individuais de ancestralidade africana, europeia e ameríndia e a probabilidade de se autodeclarar como branco, negro ou mulato em 3.250 indivíduos do ELSA-SP. Para essas análises utilizamos o programa estatístico R para aplicarmos modelos de regressão multinominal aos nossos dados. Nos modelos construídos etnia auto referida está como variável dependente e ancestralidade genética como variável independente.

6.1.5. Análise de associação entre ancestralidade genética e níveis lipídicos

Realizamos uma análise exploratória inicial com as ancestralidades obtidas. A comparação das características básicas dos indivíduos foi feita por test-t e ANOVA (variáveis contínuas), ou teste qui-quadrado (variáveis categóricas). Para obter as estimativas de associação ajustamos modelos de regressão linear para os logs das concentrações sanguíneas de TG, HDL-c, LDL-c e índice TG/HDL-c, e regressão logística para a variável categórica baixo HDL-c. Indivíduos com concentração de TG >2.000

mg/dL e/ou dados incompletos no base de dados foram removidos da análise de associação. As análises foram realizadas de duas formas, uma análise global considerando todos os indivíduos e uma análise estratificada por gênero. Todas as análises foram realizadas no programa estatístico R e foram ajustadas para gênero e idade (no caso da análise global) ou ajustados para idade apenas (no caso da análise estratificada). Resultados com p-valores <0,05 foram considerados significativos.

6.2. Resultados e Discussão

6.2.1. Genotipagem e análise de ancestralidade

Realizamos a genotipagem de 5.878 indivíduos, 3.459 do Estado de São Paulo (ELSA-SP), 1.307 do Estado do Rio de Janeiro (ELSA-RJ), 592 do Estado de Minas Gerais (ELSA-MG) e 520 do Estado da Bahia (ELSA-BA). As ancestralidades médias dos componentes africano, europeu e ameríndio por Centro de Investigação ELSA estão apresentadas na Tabela 23. Salvador apresentou a maior proporção média de ancestralidade africana (0,40), Minas Gerais apresentou a maior proporção média de ancestralidade europeia (0,71) e São Paulo apresentou a maior proporção média de ancestralidade ameríndia (0,20).

Tabela 23: Proporção média de ancestralidade genética dos indivíduos de quatro centros de investigação do ELSA-Brasil.

Centro de Investigação	Ancestralidades médias			N
	Africana	Europeia	Ameríndia	
ELSA-SP	0,24	0,56	0,20	3.459
ELSA-RJ	0,21	0,62	0,17	1.307
ELSA-MG	0,22	0,71	0,07	592
ELSA-BA	0,40	0,53	0,07	520
Total	0,24	0,59	0,17	5.878

Outros estudos, realizados pelo nosso grupo e por outros grupos de pesquisa, que utilizaram amostras das mesmas regiões de origem obtiveram médias de ancestralidades genômica para esses três componentes ancestrais muito semelhantes as do presente estudo, a Tabela 24 traz esses resultados. Apenas o estudo de Pena S. et al (88) utilizou Indels como marcadores de ancestralidade, os outros estudos utilizaram SNPs.

Tabela 24: Resultados de outros estudos para a proporção média de ancestralidade genética individual.

Região e estudo de origem	Ancestralidades médias			N
	Africana	Europeia	Ameríndia	
SP Modelo 1 (5)	0,240	0,610	0,150	138
SP Modelo 2 (5)	0,270	0,560	0,170	138
RJ (Indels) (88)	0,173	0,742	0,073	264
Bambuí, MG (EpiGen)	0,160	0,770	0,070	1.142
Salvador, BA (EpiGen)	0,500	0,430	0,070	1.309
Modelo 1: populações de referência – CEU, YRI e MEX.				
Modelo 2 : populações de referência – TSI, ASW e MEX.				

6.2.2. Associação entre ancestralidade genética e etnia auto-declarada nos indivíduos ELSA-SP

A análise de associação entre ancestralidade e etnia auto referida incluiu 3.250 indivíduos do ELSA-SP. Como esperado, os resultados apresentados na tabela 25 que combinam ancestralidade genômica com etnia auto referida, confirmam que o maior componente ancestral entre os indivíduos brancos é o europeu (0,67), mas em média, os componentes africano e ameríndio também estão presentes quase nas mesmas proporções. Para indivíduos negros o maior componente ancestral é o africano (0,51), porém esses indivíduos também possuem uma proporção significativa de ancestralidade europeia (0,30). Entre mulatos o componente predominante é o europeu (0,49) esses indivíduos também são os indivíduos com maior proporção do componente ameríndio (0,21).

A etnia mulata por definição compreende indivíduos miscigenados, porém, é interessante notar que, analisando a distribuição da ancestralidade genética em cada um dos três grupos étnicos estudados, existe uma considerável miscigenação em todos os grupos. As Figuras 7, 8 e 9 apresentam uma visão gráfica da combinação dos três componentes ancestrais entre indivíduos brancos, mulatos e negros, respectivamente. Nessas figuras, cada indivíduo é representado por uma coluna vertical na qual as cores são codificadas de acordo com a proporção de miscigenação dos componentes ancestrais.

Tabela 25: Proporções de ancestralidade por etnia auto-declarada para os indivíduos ELSA-SP.

	Brancos	Pardo/Mulatos	Negros	Total
Ancestralidade	2.034 (62,6%)	749 (23%)	467 (14,4%)	3,250 (100%)
Africana	0,15	0,30	0,51	0,24
Europeia	0,67	0,49	0,30	0,57
Ameríndia	0,18	0,21	0,19	0,19

Figura 7: Representação gráfica da proporção de ancestralidade genética para indivíduos autodeclarados como brancos.
 AFR (em verde) componente africano; EUR (em vermelho) componente europeu; AMR (em azul) componente ameríndio.

Figura 8: Representação gráfica da proporção de ancestralidade genética para indivíduos autodeclarados como pardo/mulatos.
 AFR (em verde) componente africano; EUR (em vermelho) componente europeu; AMR (em azul) componente ameríndio.

Figura 9: Representação gráfica da proporção de ancestralidade genética para indivíduos auto-declarados como negros.

AFR (em verde) componente africano; EUR (em vermelho) componente europeu; AMR (em azul) componente ameríndio.

As probabilidades preditas de se autodeclarar como branco, negro ou mulato ao longo das ancestralidades africana europeia e ameríndia, são observadas na Figura 10. A ancestralidade africana mostrou uma curva de probabilidade de associação negativa em forma de S com indivíduos autodeclarados como brancos (Figura 10A) e uma curva positiva para os indivíduos autodeclarados como negros (Figura 10B). A ancestralidade europeia apresenta sempre uma probabilidade reversa à africana nesses dois grupos étnicos. Indivíduos autodeclarados como mulatos (Figura 10C) apresentaram uma curva de probabilidade em forma de sino para ambas as ancestralidades, europeia e africana.

Na curva de probabilidade da Figura 9A podemos observar que a probabilidade do indivíduo se autodeclarar como branco começa a aumentar quando a ancestralidade europeia é maior do que 40% aproximadamente. Na Figura 9B podemos fazer a mesma análise, mas agora em relação à ancestralidade africana para os indivíduos que se auto-declararam como negros. Entre esses a probabilidade de se posicionar nesse grupo étnico começa a aumentar quando a proporção do componente ancestral africano é maior do que 25%. A ancestralidade ameríndia não apresenta influência na autodeclaração como branco, negro ou mulato.

Figura 10: Curvas de probabilidades de auto-declaração étnica dada a ancestralidade. Probabilidade do indivíduo se autodeclarar como branco (A), negro (B) ou mulato (C) dada as proporções de ancestralidade genética ameríndia (AMR) europeia (EUR) e africana (AFR). No eixo x as proporções de ancestralidade e no eixo y as probabilidades.

6.2.3. Associação de ancestralidade genética com níveis lipídicos

De 3.459 indivíduos genotipados do ELSA-SP, 3.250 foram sincronizados com a base de dados para a realização das análises de associação esses são os indivíduos que se auto-declararam como branco, negro ou pardo/mulato quando questionados em relação a sua etnia. Após a remoção de indivíduos com níveis muito elevados de TG e/ou dados incompletos, 3.173 indivíduos permaneceram e foram incluídos nas análises de associação das análises de associação. As Tabelas 26 e 27 trazem as comparações das características demográficas e dos fatores de risco, respectivamente, por etnia desses indivíduos.

Tabela 26: Comparação de características demográficas das coortes ELSA-SP entre os três principais grupos étnicos.

	Branca (n = 2.001)	Mulato (n = 717)	Negro (n = 455)	Todos (n = 3.173)	p-valor
Idade, média (dp)	50,77 (8,93)	48,37 (2,43)	49,28(7,92)	50,01 (8,53)	< 0,01
Gênero, %					
Masculino	43,98	49,51	40,00	44,66	< 0,0037
Feminino	56,02	50,49	60,00	55,34	
Nível educacional, %					
Primário	6,35	20,08	16,46	11,19	< 0,001
Secundário	32,08	51,60	50,77	39,17	
Superior	61,57	28,31	30,77	49,64	
Renda (R\$), %					
Até 2489	23,59	48,95	50,77	32,22	< 0,001
2490 a 5809	38,48	41,00	40,88	39,39	
Acima de 5810	47,93	10,94	8,35	27,39	
Nível ocupacional, %					
Apoio	20,74	53,56	51,21	32,52	< 0,001
Médio	38,28	39,61	41,76	39,08	
Superior/Docente	40,98	6,83	7,03	28,40	

Em geral, os resultados reproduzem o que foi observado com o ELSA-Brasil e foi apresentado no capítulo 2. Existe diferença significativa entre as etnias para os indicadores sociais e econômicos avaliados (Tabela 26), bem como diferença significativa para os fatores de risco que serão estudados com ancestralidade genética, com exceção de LDL-c, TG e índice TG/HDL-c.

Tabela 27: Comparação dos fatores de risco para dislipidemia entre grupos étnicos do ELSA-SP, antes do ajuste.

	Branca (n = 2.001)	Mulato (n = 717)	Negro (n = 455)	Todos (n = 3.173)	p-valor
Dislipidemia auto-declarada, %	32,68	29,29	30,55	31,61	0,2132
Dislipidemia mensurada, %	54,97	51,60	51,65	53,73	0,1883
Triglicerídeos, média (dp), mg/dL	138,62 (102,64)	140,70 (99,17)	129,04 (96,54)	137,72 (101,04)	0,1264
Total-c, média (dp), mg/dL	212,53 (40,37)	210,76 (38,55)	208,93 (40,00)	211,61 (39,93)	0,1802
HDL-c, média (dp), mg/dL	55,81(13,99)	53,62 (12,64)	55,63 (14,03)	55,29 (13,73)	< 0,01
LDL-c, média (dp), mg/dL	129,78 (33,18)	129,84 (33,24)	128,24 (34,14)	129,57 (33,33)	0,6509
Baixo HDL-c, %	19,64	24,83	20,66	20,96	0,0136
TG/HDL-c, média (dp)	2,78 (2,60)	2,90 (2,53)	2,59 (2,37)	2,78 (2,55)	< 0,1292
IMC, média (dp)	27,14 (4,92)	27,90 (5,14)	28,55 (5,25)	27,51 (5,04)	< 0,01
Hipertensão, %	27,04	32,50	38,90	29,97	< 0,001
Diabetes, %	17,54	19,94	25,27	19,19	< 0,001
História familiar de ataque cardíaco, %	30,53	26,92	30,11	29,66	< 0,1861
Tratamento com hipolipemiante, %	12,59	7,81	9,23	11,03	< 0,001
Ancestralidade genética, média (dp)					
Africana	0,14 (0,14)	0,29 (0,15)	0,49 (0,20)	0,23 (0,20)	< 0,01
Europeia	0,69 (0,27)	0,52 (0,22)	0,33 (0,18)	0,60 (0,28)	< 0,01
Ameríndia	0,17 (0,16)	0,19 (0,14)	0,18 (0,15)	0,18 (0,15)	< 0,01

As análises de associação para os 3.173 indivíduos de São Paulo, mostraram uma associação negativa de TG com indivíduos negros; mulatos foram associados negativamente a níveis de HDL-c e positivamente a baixo HDL-c, sendo que o efeito mais forte ocorreu para baixo HDL-c, onde mulatos possuem 33% mais chances de ter baixo HDL em relação aos brancos. A ancestralidade ameríndia foi associada positivamente a níveis de HDL-c. As Tabelas 28 e 29 trazem as razões de chance e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Tabela 28: Modelos ajustados para associação entre etnia auto reportada e triglicérides, HDL-c, LDL-c, baixo HDL-c e índice TG/HDL-c em participantes do ELSA-SP. Análise global e estratificada por gênero.

Etnia (vs. Branca)	Global†		Masculino‡		Feminino‡	
	Mulato	Negra	Mulato	Negra	Mulato	Negra
Modelos	Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)		Razão de chance (IC 95%)	
Triglicerídeos	1,01 (0,97 – 1,05)	0,95 (0,9 – 1)*	1,02 (0,95 – 1,09)	0,99 (0,91 – 1,09)	1 (0,94 – 1,06)	0,91 (0,86 – 0,98)*
Colesterol HDL	0,98 (0,96 – 1)*	0,99 (0,97 – 1,02)	1 (0,97 – 1,03)	1,01 (0,98 – 1,05)	0,96 (0,93 – 0,99)*	0,98 (0,95 – 1,01)
Colesterol LDL	1,01 (0,98 – 1,03)	0,99 (0,96 – 1,02)	1,01 (0,98 – 1,05)	0,98 (0,94 – 1,02)	1 (0,97 – 1,03)	0,99 (0,96 – 1,03)
Baixo colesterol HDL	1,33 (1,08 – 1,63)*	1,01 (0,79 – 1,31)	1,13 (0,82 – 1,57)	1,01 (0,66 – 1,56)	1,71 (0,94 – 3,08)	1,53 (0,78 – 3,02)
Índice TG/HDL-c	1,03 (0,98 – 1,09)	0,95 (0,89 – 1,02)	1,01 (0,93 – 1,1)	0,98 (0,88 – 1,09)	1,04 (0,97 – 1,12)	0,93 (0,86 – 1,01)

*p-valor < 0,05

† Ajuste para sexo e idade.

‡ Ajuste para idade.

Tabela 29: Modelos ajustados para associação entre ancestralidade e triglicérides, HDL-c, LDL-c, baixo HDL-c e índice TG/HDL-c em participantes do ELSA-SP. Análise global e estratificada por gênero.

Modelos	Ancestr. Africana	Ancestr. Europeia	Ancestr. Ameríndia
	Razão de chance (IC 95%)	Razão de chance (IC 95%)	Razão de chance (IC 95%)
Global			
Triglicerídeos	0,92 (0,84 - 1,01)	1,02 (0,96 - 1,09)	1,06 (0,94 - 1,19)
Colesterol HDL	0,99 (0,96 - 1,03)	0,99 (0,96 - 1,02)	1,05 (1 - 1,11)*
Colesterol LDL	0,98 (0,94 - 1,03)	1,01 (0,97 - 1,04)	1 (0,94 - 1,07)
Baixo colesterol HDL	1,37 (0,89 - 2,11)	0,85 (0,62 - 1,15)	1,03 (0,58 - 1,81)
Índice TG/HDL-c	0,93 (0,83 - 1,04)	1,04 (0,96 - 1,12)	1,01 (0,87 - 1,16)
Masculino			
Triglicerídeos	0,94 (0,81 - 1,1)	1,03 (0,93 - 1,15)	0,98 (0,81 - 1,19)
Colesterol HDL	1,04 (0,98 - 1,1)	0,96 (0,92 - 1)*	1,09 (1,01 - 1,18)*
Colesterol LDL	0,99 (0,92 - 1,07)	1 (0,95 - 1,05)	1,01 (0,92 - 1,11)
Baixo colesterol HDL	1,36 (0,66 - 2,84)	0,86 (0,51 - 1,43)	1,01 (0,39 - 2,6)
Índice TG/HDL-c	0,91 (0,76 - 1,09)	1,08 (0,95 - 1,22)	0,9 (0,72 - 1,13)
Feminino			
Triglicerídeos	0,9 (0,8 - 1,01)	1,02 (0,94 - 1,1)	1,12 (0,97 - 1,3)
Colesterol HDL	0,96 (0,91 - 1,01)	1,01 (0,97 - 1,05)	1,03 (0,96 - 1,1)
Colesterol LDL	0,97 (0,91 - 1,03)	1,02 (0,97 - 1,06)	0,99 (0,92 - 1,07)
Baixo colesterol HDL	1,4 (0,41 - 4,83)	1,54 (0,61 - 3,89)	0,08 (0,01 - 0,67)*
Índice TG/HDL-c	0,94 (0,81 - 1,08)	1,01 (1,91 - 1,11)	1,09 (0,91 - 1,31)

*p-valor < 0,05

† Ajuste para sexo e idade.

‡Ajuste para idade.

As análises estratificadas por gênero reproduziu apenas a associação positiva da ancestralidade ameríndia com HDL-c em homens e revelou uma associação negativa com a ancestralidade ameríndia nesse mesmo grupo. Entre as mulheres as associações negativas de TG e HDL com negros e mulatos, respectivamente, observadas na análise global, foi mantida e revelou uma forte associação negativa da ancestralidade ameríndia com baixo HDL-c para elas somente. As Tabelas 28 e 29 apresentam os resultados de todas as associações realizados globalmente e para homens e mulheres.

Esses resultados são o início de uma investigação no que diz respeito à ancestralidade genética e necessitam de análises e dados adicionais para serem consolidados, como por exemplo, maior número de indivíduos e levar em consideração outros possíveis confundidores da associação.

7. Conclusão

Diferenças étnicas em fatores de risco cardiometabólicos têm sido extensivamente reportados na literatura científica. Ao longo desse projeto, nós mostramos que as diferenças étnicas foram evidentes na prevalência de pressão arterial, hipercolesterolemia e AVC na amostra da população urbana brasileira. Nós também evidenciamos diferentes comportamentos para TG, HDL-c e índice TG/HDL-c entre as etnias. Isso pode refletir maior susceptibilidade de grupos particulares para DCV. Essas associações são fortemente dependentes de confundidores socioeconômicos, mas variações existem na força e direção de cada padrão. No entanto, observamos que o efeito de etnia persiste mesmo após todas as correções.

O uso de uma variável menos influenciada por fatores sociais e econômicos para estudos étnicos, como é o caso da ancestralidade genética, contribui para avaliar como se dá essa associação de fatores de risco para doenças que comumente são associados com etnia auto-declarada, assim como contribui para o melhor entendimento dos determinantes dessas associações. Entender porque essa heterogeneidade existe pode prover importantes pistas sobre as razões para uma importante parte das disparidades étnicas em doenças cardiovasculares.

8. Anexos

Frequência alélica e estatística para os Marcadores Informativos de Ancestralidade

SNP	Crom	A1	A2	Gene	Frequência de alelo de referência (A1)			Delta			LSBL(Fst)	LSBL(ln)	Population
					EUR	AFR	NAM	EUR/AFR	EUR/NAM	AFR/NAM			
rs10493066	1	T	C	SFPQ	0.0336	0.6368	0.76	0.6032	0.7264	0.1232	0.470658100446	0.275118778	EUR
rs11804831	1	C	T	UBE2J2	0.1621	0.91791	0.95	0.75581	0.7879	0.03209	0.599721171153	0.345185799012	EUR
rs12119556	1	A	G	LOC728716	0.1166	0.0177	0.81	0.0989	0.6934	0.7923	0.545658221997	0.318126759199	NAM
rs12135987	1	A	G	PRDM16	0.2806	0.1309	0.94	0.1497	0.6594	0.8091	0.540358508732	0.312003410024	NAM
rs3827730	1	C	T	FAF1	0.3406	0.06471	0.95	0.27589	0.6094	0.88529	0.535883834963	0.320385167444	NAM
rs4844413	1	T	C	PLXNA2	0.1344	0.1735	0.95	0.0391	0.8156	0.7765	0.639666257869	0.373533777466	NAM
rs6429644	1	C	T	SLC6A9	0.08135	0.8817	0.03	0.80035	0.05135	0.8517	0.679995351942	0.401643238325	AFR
rs726570	1	T	C	-	0.2708	0.1162	0.94	0.1546	0.6692	0.8238	0.555580890068	0.32205126581	NAM
rs955613	1	T	C	-	0.2787	0.08824	0.94	0.19046	0.6613	0.85176	0.562411882426	0.329102091046	NAM
rs10173381	2	G	A	EXOC6B	0.1996	0.93385	0.01	0.73425	0.1896	0.92385	0.654651631298	0.398359128523	AFR
rs10179812	2	G	T	CCDC141	0.08893	0.02353	0.77	0.0654	0.68107	0.74647	0.517577397966	0.29954984046	NAM
rs10202644	2	T	C	FAM178B	0.1838	0.06765	0.91	0.11615	0.7262	0.84235	0.605635997867	0.350461257445	NAM
rs10205952	2	G	T	DPP10	0.2004	0.07988	0.92	0.12052	0.7196	0.84012	0.600553928123	0.347520871987	NAM
rs10497191	2	T	C	ACVR1	0.1304	0.91029	0.04	0.77989	0.0904	0.87029	0.67115269054	0.395537243993	AFR
rs11096686	2	C	T	-	0.1126	0.775	0.86	0.6624	0.7474	0.085	0.49565388315	0.276254225883	EUR
rs11123869	2	A	G	ZAP70	0.2451	0.04118	0.95	0.20392	0.7049	0.90882	0.628902145124	0.378981398272	NAM
rs12470024	2	A	G	WIPF1	0.2233	0.03088	0.98	0.19242	0.7567	0.94912	0.707389648193	0.443284307206	NAM
rs12471054	2	T	C	MIR2467;HDAC4	0.05138	0.05	0.81	0.00138	0.75862	0.76	0.58795848136	0.34002922616	NAM
rs12714093	2	A	G	-	0.4048	0.02515	0.98	0.37965	0.5752	0.95485	0.543302082906	0.345893847061	NAM
rs1466020	2	G	A	TMEM131;ZAP70	0.2312	0.03392	0.94	0.19728	0.7088	0.90608	0.627245229934	0.376517604476	NAM
rs17044697	2	C	T	DPP10	0.1957	0.09265	0.93	0.10305	0.7343	0.83735	0.613925885807	0.356003585552	NAM
rs1991600	2	T	C	WIPF1	0.251	0.1265	0.98	0.1245	0.729	0.8535	0.636455198263	0.385622494425	NAM
rs2084713	2	A	G	VWA3B	0.3083	0.01324	0.96	0.29506	0.6517	0.94676	0.596669582442	0.370305205074	NAM
rs2176046	2	A	G	HDAC4	0.05731	0.02647	0.81	0.03084	0.75269	0.78353	0.600779678542	0.351952973138	NAM
rs2280355	2	A	G	FER1L5;LMAN2L	0.1976	0.03392	0.92	0.16368	0.7224	0.88608	0.625277390114	0.370570469194	NAM
rs260690	2	C	A	EDAR	0.0498	0.6513	0.94	0.6015	0.8902	0.2887	0.530840188587	0.318290841314	EUR
rs260714	2	T	C	EDAR	0.1028	0.8038	0.94	0.701	0.8372	0.1362	0.578196808245	0.333529577849	EUR
rs2711302	2	G	A	PRKCE	0.1304	0.03557	0.83	0.09483	0.6996	0.79443	0.551699986525	0.317280408121	NAM
rs3754675	2	C	T	NPAS2	0.08696	0.02663	0.92	0.06033	0.83304	0.89337	0.738696518943	0.444009842645	NAM
rs4241135	2	G	A	DPP10	0.1996	0.09412	0.92	0.10548	0.7204	0.82588	0.593260510146	0.341516259506	NAM

rs4851839	2	A	G	VWA3B	0.3182	0.06618	0.99	0.25202	0.6718	0.92382	0.626277135527	0.395527667106	NAM
rs4852013	2	A	G	MIR4440;HDAC4	0.1647	0.04853	0.86	0.11617	0.6953	0.81147	0.556177400561	0.318728721313	NAM
rs721390	2	T	G	LRRTM4	0.249	0.08555	0.95	0.16345	0.701	0.86445	0.605967021847	0.357837414479	NAM
rs10935323	3	G	T	COPB2	0.2668	0.07206	0.95	0.19474	0.6832	0.87794	0.59678219551	0.354432875577	NAM
rs17008327	3	A	G	-	0.04348	0.05294	0.89	0.00946	0.84652	0.83706	0.711125832359	0.421362773106	NAM
rs3870336	3	A	G	DAG1	0.08696	0.1118	0.85	0.02484	0.76304	0.7382	0.564282606751	0.318574291059	NAM
rs4855697	3	G	A	FLJ22763	0.3775	0.08824	0.97	0.28926	0.5925	0.88176	0.531161829178	0.322739087665	NAM
rs4955903	3	C	T	CACNA2D3	0.3182	0.06912	0.94	0.24908	0.6218	0.87088	0.536711063229	0.317042158038	NAM
rs702032	3	T	C	MYLK	0.06719	0.8426	0.67	0.77541	0.60281	0.1726	0.478062850656	0.272830008834	EUR
rs710493	3	G	A	-	0.01779	0.8462	0.01	0.82841	0.00779	0.8362	0.706042451981	0.432090304644	AFR
rs7432238	3	G	T	SATB1	0.07115	0.02059	0.8	0.05056	0.72885	0.77941	0.576636180059	0.337607966099	NAM
rs868767	3	G	A	-	0.1056	0.02794	0.83	0.07766	0.7244	0.80206	0.579646852701	0.336502825193	NAM
rs9871910	3	G	A	FAM19A4	0.1957	0.125	0.91	0.0707	0.7143	0.785	0.561844409225	0.318648707665	NAM
rs1876495	4	T	C	APBB2	0.1865	0.02206	0.88	0.16444	0.6935	0.85794	0.576947300221	0.338983102165	NAM
rs2063393	4	C	T	-	0.2826	0.1003	0.93	0.1823	0.6474	0.8297	0.537164912532	0.310552429197	NAM
rs2874414	4	G	A	-	0.2092	0.1756	0.94	0.0336	0.7308	0.7644	0.568316514884	0.325886937262	NAM
rs4431170	4	G	A	41334	0.03162	0.07647	0.81	0.04485	0.77838	0.73353	0.57835994963	0.335380186413	NAM
rs4532240	4	T	G	-	0.2292	0.03687	0.9	0.19233	0.6708	0.86313	0.562702826915	0.329366002929	NAM
rs4647693	4	C	T	CASP3	0.2411	0.1879	0.95	0.0532	0.7089	0.7621	0.554721455202	0.320005013295	NAM
rs4698702	4	A	C	-	0.1403	0.08133	0.94	0.05897	0.7997	0.85867	0.686248703752	0.403827956132	NAM
rs7660290	4	G	T	ADAMTS3	0.1601	0.8912	0.88	0.7311	0.7199	0.0112	0.527349377548	0.294360599474	EUR
rs10079352	5	G	A	-	0.4087	0.06471	0.98	0.34399	0.5713	0.91529	0.530087631911	0.331216023344	NAM
rs10454965	5	G	A	TENM2	0.1028	0.02212	0.88	0.08068	0.7772	0.85788	0.659753139791	0.390370097012	NAM
rs10473594	5	C	T	CDH12	0.1858	0.05	0.8878	0.1358	0.702	0.8378	0.577895979327	0.333918734476	NAM
rs12522914	5	T	C	PDZD2	0.05929	0.05882	0.84	0.00047	0.78071	0.78118	0.616153245071	0.356028895401	NAM
rs13357733	5	A	G	CDH12	0.1126	0.08382	0.88	0.02878	0.7674	0.79618	0.610665188927	0.348777652483	NAM
rs1366220	5	A	G	-	0.3063	0.06471	0.93	0.24159	0.6237	0.86529	0.532091184896	0.312408824619	NAM
rs17053011	5	T	G	-	0.126	0.01786	0.81	0.10814	0.684	0.79214	0.53631641529	0.312264482323	NAM
rs1895218	5	A	C	-	0.2075	0.01622	0.89	0.19128	0.6825	0.87378	0.574235774139	0.340113997157	NAM
rs1948748	5	C	T	CDH12	0.1265	0.09587	0.8878	0.03063	0.7613	0.79193	0.602321606916	0.342991332609	NAM
rs2042314	5	T	C	-	0.1759	0.1559	0.93	0.02	0.7541	0.7741	0.589039630184	0.337009168677	NAM
rs28777	5	C	A	SLC45A2	0.0241	0.7874	0.93	0.7633	0.9059	0.1426	0.69229042099	0.423229266222	EUR
rs4145160	5	A	G	GRIA1	0.08103	0.1324	0.87	0.05137	0.78897	0.7376	0.580553137282	0.329556807023	NAM
rs4701170	5	A	G	-	0.166	0.08088	0.88	0.08512	0.714	0.79912	0.566854090022	0.321911118724	NAM

rs4868237	5	T	C	ATP6V0E1	0.1126	0.01765	0.8	0.09495	0.6874	0.78235	0.536130258321	0.312253144715	NAM
rs7728435	5	C	T	SLIT3	0.3992	0.06765	0.97	0.33155	0.5708	0.90235	0.519521792577	0.318833820939	NAM
rs10484813	6	G	A	PARK2	0.1512	0.05373	0.87	0.09747	0.7188	0.81627	0.58063760015	0.33315295819	NAM
rs10945764	6	A	G	PARK2	0.3413	0.04167	0.94	0.29963	0.5987	0.89833	0.525768562576	0.315342932824	NAM
rs11153123	6	G	A	-	0.2945	0.1074	0.94	0.1871	0.6455	0.8326	0.540598234465	0.314366810213	NAM
rs16888746	6	A	G	PARK2	0.1344	0.04475	0.86	0.08965	0.7256	0.81525	0.586295663211	0.33760930323	NAM
rs1744173	6	A	G	SYNJ2	0.125	0.02206	0.91	0.10294	0.785	0.88794	0.685093355886	0.409079253405	NAM
rs350289	6	A	G	SYNJ2	0.1126	0.02794	0.91	0.08466	0.7974	0.88206	0.694891599707	0.413618691317	NAM
rs3823159	6	G	A	PDE7B	0.004016	0.8363	0.6	0.832284	0.595984	0.2363	0.531553203417	0.33602043037	EUR
rs4143683	6	C	T	TIAM2	0.2431	0.1015	0.93	0.1416	0.6869	0.8285	0.569175745576	0.328793597825	NAM
rs4896046	6	T	C	LINC01010	0.2369	0.04599	0.93	0.19091	0.6931	0.88401	0.600522908681	0.355398008037	NAM
rs6570644	6	G	A	UTRN	0.256	0.93529	0.96	0.67929	0.704	0.02471	0.497877705115	0.285074561084	EUR
rs7753890	6	C	T	PDE7B	0.01581	0.8471	0.02	0.83129	0.00419	0.8271	0.700211933494	0.425267059092	AFR
rs12701660	7	T	C	VPS41	0.3281	0.2132	0.98	0.1149	0.6519	0.7668	0.531802943439	0.318663108369	NAM
rs1550392	7	T	C	-	0.2004	0.06618	0.89	0.13422	0.6896	0.82382	0.560233015805	0.321066804603	NAM
rs17166119	7	G	A	-	0.253	0.09292	0.91837	0.16008	0.66537	0.82545	0.546390393788	0.31409641844	NAM
rs2040502	7	C	T	GRM8	0.2925	0.1529	0.96	0.1396	0.6675	0.8071	0.553786706476	0.324716754518	NAM
rs2471552	7	C	T	-	0.2095	0.08971	0.93	0.11979	0.7205	0.84029	0.603793452723	0.350337959898	NAM
rs731257	7	A	G	SCIN	0.1087	0.025	0.91	0.0837	0.8013	0.885	0.700389140927	0.418027054323	NAM
rs978874	7	C	T	GRM8	0.2866	0.1544	0.96	0.1322	0.6734	0.8056	0.557503287313	0.326765208924	NAM
rs11776114	8	A	G	-	0.3142	0.04265	0.95	0.27155	0.6358	0.90735	0.566072963656	0.341718333558	NAM
rs17072176	8	G	T	-	0.1502	0.01946	0.84	0.13074	0.6898	0.82054	0.55383926513	0.32312884763	NAM
rs17807624	8	T	C	-	0.2945	0.1431	0.97	0.1514	0.6755	0.8269	0.574860901011	0.342178932924	NAM
rs400404	8	G	T	-	0.2632	0.1627	0.98	0.1005	0.7168	0.8173	0.606450309468	0.365163966995	NAM
rs4870958	8	G	A	-	0.1706	0.08676	0.89	0.08384	0.7194	0.80324	0.574657019235	0.326900965033	NAM
rs4875427	8	G	A	CSMD1	0.2905	0.1195	0.94	0.171	0.6495	0.8205	0.538138966313	0.311746954438	NAM
rs6993205	8	G	A	-	0.496	0.95441	1,000	0.45841	0.504	0.04559	0.489481378667	0.332132442853	NAM
rs7018273	8	G	A	PAG1	0.01186	0.7876	1,000	0.77574	0.98814	0.2124	0.635321439508	0.394940295599	AFR
rs896680	8	T	C	-	0.1687	0.1701	0.91	0.00140	0.7413	0.7399	0.551967080253	0.311255742105	NAM
rs10812316	9	C	T	-	0.05534	0.7198	0.78	0.66446	0.72466	0.0602	0.499977706615	0.285392255783	EUR
rs10962599	9	C	T	LOC648570;BNC2	0.2411	0.95525	0.93	0.71415	0.6889	0.0252	0.508204929854	0.290077323528	EUR
rs1412512	9	C	T	PPP1R26- AS1;PPP1R26	0.2016	0.2441	0.95	0.0425	0.7484	0.7059	0.544236767998	0.313397194061	NAM
rs4135211	9	C	A	TXN	0.05929	0.005837	0.77	0.053453	0.71071	0.764163	0.556218235881	0.331746474272	NAM

rs4877068	9	A	G	-	0.09881	0.0531	0.83	0.04571	0.73119	0.7769	0.570927933501	0.326123187364	NAM
rs4979274	9	A	C	-	0.1206	0.02529	0.82	0.09531	0.6994	0.79471	0.552180478378	0.319964439635	NAM
rs10821745	10	G	T	ANK3	0.06126	0.08676	0.85	0.0255	0.78874	0.76324	0.604775498943	0.346875761755	NAM
rs10994397	10	T	C	ANK3	0.08103	0.08407	0.86	0.00304	0.77897	0.77593	0.606418931159	0.346536316825	NAM
rs12220128	10	C	A	-	0.1265	0.08824	0.85	0.03826	0.7235	0.76176	0.55121163233	0.310209824071	NAM
rs1419138	10	C	T	-	0.04941	0.8324	0.77	0.78299	0.72059	0.0624	0.576201027948	0.333694338648	EUR
rs17130385	10	T	G	-	0.0751	0.0295	0.84	0.0456	0.7649	0.8105	0.62356157292	0.364622057388	NAM
rs17143387	10	G	T	-	0.1621	0.05735	0.86	0.10475	0.6979	0.80265	0.553949600074	0.315863622044	NAM
rs3998448	10	T	C	-	0.3267	0.02811	0.93	0.29859	0.6033	0.90189	0.525873510268	0.315511462957	NAM
rs4746136	10	A	G	USP54	0.1508	0.01961	0.87	0.13119	0.7192	0.85039	0.597177547794	0.351142319636	NAM
rs4880510	10	G	T	ADARB2	0.09486	0.08676	0.84	0.0081	0.74514	0.75324	0.563915656886	0.318704522264	NAM
rs4880511	10	A	C	ADARB2	0.09486	0.02941	0.84	0.06545	0.74514	0.81059	0.60383906073	0.351574005368	NAM
rs4918842	10	C	T	HABP2	0.1364	0.08382	0.87	0.05258	0.7336	0.78618	0.575268603214	0.326037621256	NAM
rs4948418	10	T	C	ANK3	0.08135	0.01367	0.85	0.06768	0.76865	0.83633	0.640504417707	0.380393898782	NAM
rs6482103	10	C	A	PLXDC2	0.09091	0.08971	0.89	0.00120	0.79909	0.80029	0.639750548089	0.368068239533	NAM
rs6585227	10	T	C	-	0.08893	0.2257	0.94	0.13677	0.85107	0.7143	0.607139631171	0.35496297324	NAM
rs734241	10	A	G	-	0.08333	0.05	0.93	0.03333	0.84667	0.88	0.743611937638	0.443720462719	NAM
rs7902158	10	G	A	NRG3	0.2075	0.90294	0.92	0.69544	0.7125	0.0170	0.502376024653	0.281142063622	EUR
rs7917775	10	C	A	-	0.06944	0.08382	0.83	0.01438	0.76056	0.74618	0.572290458178	0.325582414881	NAM
rs7919248	10	G	T	-	0.08893	0.075	0.93	0.01393	0.84107	0.855	0.719025454601	0.424460592375	NAM
rs7923994	10	G	A	-	0.1719	0.3735	0.99	0.2016	0.8181	0.6165	0.53700557248	0.331799712436	NAM
rs853577	10	A	G	CASC2	0.0415	0.7035	0.77	0.662	0.7285	0.0665	0.506643406626	0.293217966416	EUR
rs912069	10	C	T	-	0.2391	0.2507	0.96	0.0116	0.7209	0.7093	0.533722862876	0.309684860744	NAM
rs1535	11	G	A	FADS2	0.3142	0.1147	0.96	0.1995	0.6458	0.8453	0.555220414235	0.328842847922	NAM
rs1561937	11	G	A	-	0.06746	0.8426	1,000	0.77514	0.93254	0.1574	0.649422810813	0.393497005876	AFR
rs1638566	11	G	T	CLCF1;LOC100130987; POLD4	0.06522	0.8264	0.73	0.76118	0.66478	0.0964	0.517048845374	0.294510607926	EUR
rs1638567	11	C	T	CLCF1;LOC100130987; POLD4	0.06522	0.8274	0.73	0.76218	0.66478	0.0974	0.517603973732	0.294878922822	EUR
rs16921059	11	C	T	AMOTL1	0.1957	0.1441	0.96	0.0516	0.7643	0.8159	0.633466900816	0.372511831727	NAM
rs174546	11	T	C	TMEM258;MIR611; FADS1;FEN1	0.3083	0.03382	0.96	0.27448	0.6517	0.92618	0.591335694171	0.362165457304	NAM
rs174570	11	T	C	FADS2	0.123	0.01618	0.92	0.10682	0.797	0.90382	0.706279574898	0.425992606241	NAM
rs2241667	11	G	T	AMOTL1	0.1957	0.07206	0.96	0.12364	0.7643	0.88794	0.677479048288	0.40598453749	NAM
rs2403512	11	C	T	GALNT18	0.1779	0.03382	0.92	0.14408	0.7421	0.88618	0.644103056057	0.381943636523	NAM

rs2619206	11	A	G	-	0.1235	0.06716	0.93	0.05634	0.8065	0.86284	0.693803396378	0.408260258092	NAM
rs3736508	11	T	C	PHF21A	0.02191	0.007812	0.81	0.014098	0.78809	0.802188	0.650674426347	0.395943750979	NAM
rs4309121	11	C	T	AMOTL1	0.1581	0.01176	0.97	0.14634	0.8119	0.95824	0.759909675479	0.47625520493	NAM
rs4963452	11	C	T	-	0.1295	0.1324	0.92	0.00289	0.7905	0.7876	0.624214177709	0.358368609538	NAM
rs599190	11	A	G	-	0.1917	0.03687	0.94	0.15483	0.7483	0.90313	0.663355433186	0.397490095851	NAM
rs674499	11	A	G	KDM2A	0.07645	0.8259	0.73	0.74945	0.65355	0.0959	0.498762034256	0.281583427282	EUR
rs10878834	12	C	T	-	0.08103	0.1971	0.91	0.11607	0.82897	0.7129	0.586619374186	0.337353767786	NAM
rs11521	12	T	C	C12orf44	0.1957	0.08824	0.89	0.10746	0.6943	0.80176	0.552521739261	0.313670975446	NAM
rs11612312	12	C	T	ACVR1B	0.2036	0.04102	0.92	0.16258	0.7164	0.87898	0.616708313634	0.36380232502	NAM
rs1397560	12	A	C	-	0.1567	0.1941	0.93	0.0374	0.7733	0.7359	0.57506189713	0.328412914077	NAM
rs2051827	12	A	G	-	0.05138	0.04706	0.84	0.00432	0.78862	0.79294	0.633062264714	0.369055089797	NAM
rs2052386	12	A	G	-	0.09486	0.1	0.91	0.00514	0.81514	0.81	0.660279710768	0.382147799059	NAM
rs2216437	12	G	A	-	0.083	0.1971	0.91	0.1141	0.827	0.7129	0.585530899937	0.336465789416	NAM
rs3851621	12	C	T	-	0.06126	0.02794	0.75	0.03332	0.68874	0.72206	0.516892314098	0.299440615874	NAM
rs1000973	13	A	G	PIBF1	0.2569	0.1191	0.93	0.1378	0.6731	0.8109	0.548756576721	0.315285336436	NAM
rs17359176	13	A	G	-	0.082	0.01039	0.81	0.07161	0.728	0.79961	0.583916282034	0.345427411395	NAM
rs2166624	13	A	G	-	0.3794	0.03696	0.98	0.34244	0.6006	0.94304	0.562979852418	0.355262159983	NAM
rs566996	13	T	C	-	0.2391	0.04412	0.89	0.19498	0.6509	0.84588	0.535647716421	0.310687641764	NAM
rs9563982	13	G	A	-	0.1554	0.0374	0.84	0.118	0.6846	0.8026	0.541360789995	0.310989699001	NAM
rs11844034	14	G	A	NPAS3	0.3241	0.1696	0.98	0.1545	0.6559	0.8104	0.556863607355	0.335598126273	NAM
rs17119138	14	G	A	LINC00648	0.253	0.07647	0.94	0.17653	0.687	0.86353	0.589748169923	0.346505241686	NAM
rs17126825	14	A	G	-	0.1107	0.03971	0.82	0.07099	0.7093	0.78029	0.554247606008	0.317862671015	NAM
rs1958099	14	G	T	MDGA2	0.1601	0.06342	0.89	0.09668	0.7299	0.82658	0.597637629915	0.343629479223	NAM
rs7142344	14	T	C	NRXN3	0.09325	0.91298	0.02	0.81973	0.07325	0.89298	0.723941798682	0.435430358297	AFR
rs810087	14	A	G	PRKCH	0.127	0.95	0.7653	0.823	0.6383	0.1847	0.511860321374	0.293832823822	EUR
rs11161328	15	G	A	GABRB3	0.2857	0.174	0.96	0.1117	0.6743	0.786	0.547681739334	0.31987729897	NAM
rs11631047	15	T	C	CA12	0.2154	0.075	0.88	0.1404	0.6646	0.805	0.527692553974	0.299753588666	NAM
rs11637235	15	C	T	DUT	0.2273	0.96176	0.98	0.73446	0.7527	0.01824	0.574241461215	0.339504112274	EUR
rs12594483	15	A	G	CDAN1;STARD9	0.07708	0.94355	0.16	0.86647	0.08292	0.78355	0.677622036857	0.399809493731	AFR
rs12594750	15	C	T	-	0.1166	0.08728	0.86	0.02932	0.7434	0.77272	0.574679578286	0.325170964096	NAM
rs12917189	15	C	T	CDAN1	0.2174	0.94531	0.03	0.72791	0.1874	0.91531	0.650785383814	0.393180408858	AFR
rs1448484	15	G	A	OCA2	0.005917	0.8235	1,000	0.817583	0.994083	0.1765	0.692732916523	0.434894711444	AFR
rs16951105	15	G	A	MAP2K5	0.2451	0.05588	0.93	0.18922	0.6849	0.87412	0.58907359959	0.346794151966	NAM
rs2122497	15	T	C	MEIS2	0.2242	0.06324	0.92	0.16096	0.6958	0.85676	0.588015592514	0.34264603196	NAM

rs3884558	15	A	G	-	0.09486	0.226	0.92	0.13114	0.82514	0.694	0.570606096848	0.328168077242	NAM
rs6494489	15	T	C	RBPMS2	0.3287	0.1519	0.97	0.1768	0.6413	0.8181	0.54406534706	0.323689648689	NAM
rs8030587	15	A	G	STARD9	0.1937	0.94853	0.03	0.75483	0.1637	0.91853	0.679089602163	0.411363975629	AFR
rs974828	15	T	C	RORA	0.083	0.91765	0.03	0.83465	0.053	0.88765	0.736777592995	0.441612524242	AFR
rs4141505	16	A	G	-	0.06126	0.09853	0.85	0.03727	0.78874	0.75147	0.594265942648	0.339902339583	NAM
rs4889490	16	T	G	-	0.4071	0.03113	0.96	0.37597	0.5529	0.92887	0.504823478356	0.311771342039	NAM
rs1049620	17	T	C	PHB	0.164	0.1553	0.91	0.00870	0.746	0.7547	0.565725208218	0.31989671364	NAM
rs1107704	17	G	A	CD300LB	0.09684	0.91176	0.07	0.81492	0.02684	0.84176	0.685292019897	0.400300234288	AFR
rs2052074	17	G	A	BCAS3	0.1581	0.92206	0.03	0.76396	0.1281	0.89206	0.6684329102	0.398205113236	AFR
rs4789659	17	G	A	-	0.129	0.941	0.06	0.812	0.069	0.881	0.712421382662	0.423403707954	AFR
rs9916327	17	A	G	LOC339166	0.1621	0.04559	0.89	0.11651	0.7279	0.84441	0.605406197429	0.35144767876	NAM
rs12104228	19	C	T	ARHGEF1	0.005929	0.7868	1,000	0.780871	0.994071	0.2132	0.641345493307	0.401686216961	AFR
rs2074928	19	T	C	CLC	0.03755	0.005837	0.79	0.031713	0.75245	0.784163	0.606672608401	0.365923193201	NAM
rs2313048	19	G	A	-	0.1719	0.03088	0.88	0.14102	0.7081	0.84912	0.587484666691	0.342959536628	NAM
rs717225	19	G	A	ARHGEF1;CD79A	0.005929	0.8162	1,000	0.810271	0.994071	0.1838	0.682245321706	0.428039820748	AFR
rs7252511	19	T	C	TMPRSS9	0.1897	0.05294	0.9	0.13676	0.7103	0.84706	0.591929506217	0.343264212187	NAM
rs1555133	20	A	G	C20orf112	0.2826	0.1309	0.94	0.1517	0.6574	0.8091	0.538788150825	0.311104231612	NAM
rs4811693	20	T	C	FAM210B;AURKA	0.06324	0.09265	0.82	0.02941	0.75676	0.72735	0.55534892975	0.31526377127	NAM
rs6026036	20	A	G	-	0.3142	0.08088	0.94898	0.23332	0.63478	0.8681	0.550673642692	0.326162237729	NAM
rs1626109	21	T	C	-	0.04382	0.8544	0.01	0.81058	0.03382	0.8444	0.689682480807	0.416526112127	AFR
rs2248656	21	G	A	TIAM1	0.166	0.02794	0.84	0.13806	0.674	0.81206	0.535510641997	0.309743561403	NAM
rs2269160	21	T	G	PDE9A	0.4306	0.08676	0.98	0.34384	0.5494	0.89324	0.505184047306	0.313756384669	NAM
rs2823850	21	T	C	LINC00478	0.004	0.8289	0.01	0.8249	0.006	0.8189	0.693588085973	0.429949819902	AFR
rs2837371	21	A	C	DSCAM	0.1225	0.08676	0.93	0.03574	0.8075	0.84324	0.680851611049	0.397998787138	NAM
rs2838665	21	A	G	-	0.2837	0.1298	0.95	0.1539	0.6663	0.8202	0.555269166062	0.323705494822	NAM
rs717177	21	C	T	-	0.2668	0.1353	0.96	0.1315	0.6932	0.8247	0.583017191592	0.343001700454	NAM
rs13054099	22	C	T	ST13;MIR4766; SLC25A17	0.2826	0.02756	0.93	0.25504	0.6474	0.90244	0.565365581715	0.338780602006	NAM
rs2024566	22	G	A	ZC3H7B	0.3532	0.1029	0.97	0.2503	0.6168	0.8671	0.545863836687	0.329402284828	NAM
rs3927	22	C	T	ZC3H7B	0.2787	0.05	0.97	0.2287	0.6913	0.92	0.6304663923	0.386643044087	NAM

Genoma de referência: hg19

AFR – Africano

EUR – Europeu

NAM – Nativo-americano

Fls. nº 99
Rubrica

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo}(a). Sr^a.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Superintendência

Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa “*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA*” –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-
06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que **o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulini da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Associação de Ancestralidade com Fatores de Risco de Doença Cardiovascular em uma Amostra Populacional Brasileira: ELSA-Brasil.

Área Temática:

Área 1. Genética Humana.

(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.)

Versão: 1

CAAE: 01944412.1.0000.0065

Pesquisador: Alexandre da Costa Pereira

Instituição: Fundação Faculdade de Medicina - ICESP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP Elaborado pela Instituição Coparticipante

Número do Parecer: 110.256

Data da Relatoria: 05/10/2012

Apresentação do Projeto:

O presente projeto é um sub projeto do estudo Elsa Brasil. Será conduzido por Alexandre da Costa Pereira, sob supervisão do Prof Dr Paulo Andrade Lotufo.

Objetivo da Pesquisa:

Associar ancestralidade genética e etnia auto referida em indivíduos de uma coorte brasileira com fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os resultados de tais pesquisas poderão ser incorporados aos cuidados clínicos, podendo dar um direcionamento mais estreito para o diagnóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Será utilizado o TCLE do estudo ELSA - Brasil, pois serão os mesmos participantes.

Recomendações:

Não há recomendações a serem feitas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11-)3091-9457

Fax: (11-)3091-9452

E-mail: cep@hu.usp.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
- HU/USP

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentado hoje em reunião, e aprovado após discussão com os membros presentes do Colegiado. Os riscos tendem a ZERO, e o TCLE do projeto mãe, o ELSA, já contempla os requisitos da resolução 196/96 e seus modificadores posteriores.

SAO PAULO, 28 de Setembro de 2012

Assinado por:
Maurício Seckler
(Coordenador)

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11-)3091-9457

Fax: (11-)3091-9452

E-mail: cep@hu.usp.br

USP Universidade de São Paulo
Hospital Universitário da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
05508-000 São Paulo SP
elsa@usp.br
+55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo.

Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em São Paulo, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade de São Paulo, sob a coordenação do Hospital Universitário da USP.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

1 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-SP), situado no Hospital Universitário - 4º andar, Av. Lineu Prestes 2565, Cidade Universitária, em dois momentos: o primeiro com duração de cerca de cinco a seis horas pela manhã, e o segundo à tarde, com duração prevista de uma hora. No CI-SP, o/a Sr./a. fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço, pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr./a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-SP a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da USP e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a

² Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar a Unidade Básica de Assistência a Saúde (UBAS) ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-SP forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no próprio Hospital Universitário - USP.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar os coordenadores do ELSA Brasil em São Paulo, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, no Hospital Universitário - USP, Av. Lineu Prestes, 2565; telefone (11) 3091-9271.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL

USP Universidade de São Paulo
Hospital Universitário da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
05508-000 São Paulo SP
elsa@usp.br
+55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____
Documento de Identidade _ _____
Data de nascimento _____
Endereço _____
Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura do Participante _____

Coordenador ou vice coordenador

RG

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL

USP Universidade de São Paulo
Hospital Universitário da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
05508-000 São Paulo SP
elsa@usp.br
+55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo.

☐ Sim

☐ Não

Assinatura do Participante _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-SP _____

Assinatura do entrevistador _____

9. Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Media centre Cardiovascular diseases (CVDs). 2013;1–6. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Pan American Health Organization (PAHO). HEALTH IN THE AMERICAS - BRAZIL. 2012;Country Vo.
3. Brazil; Ministry of Health. Health portal [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 30]. p. 2–3. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portalsaude/>
4. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory Data Repository. 2014; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>
5. Giolo SR, Soler JMP, Greenway SC, Almeida M a a, de Andrade M, Seidman JG, et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2012 Jan;20(1):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863058>
6. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Census 2010: Characteristics of the population and household [Internet]. 2011 [cited 2011 Dec 1]. Available from: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/>
7. Ribeiro D. O povo brasileiro: a formação e o sentido do Brasil. Letras C da, editor. São Paulo; 1995.
8. Salzano FM, Freire-Maia N. Populações brasileiras, aspectos demográficos, genéticos e antropológicos. Nacional CE, editor. São Paulo; 1967.
9. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil 500 Anos de Povoamento, IBGE, Rio de Janeiro. 2000;
10. Lesser J. A negociação da identidade nacional: imigrantes, minorias e a luta pela etnicidade no Brasil. Trad. Patrícia de Queiroz C. Zimbres. UNESP, editor. São Paulo; 2001.
11. Alves-Silva J, da Silva Santos M, Guimarães PE, Ferreira AC, Bandelt HJ, Pena SD, et al. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2000 Aug [cited 2014 Nov 27];67(2):444–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1287189&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Carvalho-Silva DR, Santos FR, Rocha J, Pena SD. The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2001 Jan;68(1):281–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1234928&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Franceschini N, Reiner AP, Heiss G. Recent findings in the genetics of blood pressure and hypertension traits. *Am J Hypertens* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Apr;24(4):392–400. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3110743&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

14. Steptoe A, Hamer M, O'Donnell K, Venuraju S, Marmot MG, Lahiri A. Socioeconomic status and subclinical coronary disease in the Whitehall II epidemiological study. PLoS One [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 May 26];5(1):e8874. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2810334&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Karasek R. Low social control and physiological deregulation — the stress – disequilibrium theory , towards a new demand – control model. 2008;(6):117–35.
16. Lopes F. Para além da barreira dos números : desigualdades raciais e saúde Beyond the numbers barrier : racial inequalities and health. 2005;21(5):1595–601.
17. Chor D, Lima CRDA. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. Cad Saude Publica. 2005;21(5):1586–94.
18. Matijasevich A, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Marco PL, Albernaz EP, et al. Widening ethnic disparities in infant mortality in southern Brazil: comparison of 3 birth cohorts. Am J Public Health [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Jul 29];98(4):692–68. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2376998&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. [Internet]. vienna, austria. isbn 3-900051-7-0. URL <http://www.R-project.org/>. 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>.
20. Whitworth JA IS of HWG, World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens [Internet]. 2004;21(11):1983–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597836>
21. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, Lau CP, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. Hypertension [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Oct 3];49(1):69–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159087>
22. Hertz RP, Unger AN, Cornell J a, Saunders E. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management. Arch Intern Med [Internet]. 2005 Oct 10;165(18):2098–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216999>
23. Santos PCJDL, Alvim RDO, Ferreira NE, de Sá Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Ethnicity and arterial stiffness in Brazil. Am J Hypertens [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Mar [cited 2012 Oct 3];24(3):278–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183929>

24. Wickrama K a S, O'Neal CW, Lott RE. Early community contexts, race/ethnicity and young adult CVD risk factors: the protective role of education. *J Community Health* [Internet]. 2012 Aug;37(4):781–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101680>
25. Quiñones AR, Liang Jersey, Ye W. Racial and ethnic differences in hypertension risk: new diagnoses after age 50. *Ethn Dis* [Internet]. 2012;22(2):175–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764639>
26. Zhu S, Heymsfield SB, Toyoshima H, Wang Z, Pietrobelli A, Heshka S. Race-ethnicity-specific waist circumference cutoffs for identifying cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 Feb;81(2):409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699228>
27. Gwynn RC, Berger M, Garg RK, Waddell EN, Philburn R, Thorpe LE. Measures of adiposity and cardiovascular disease risk factors, New York City Health and Nutrition Examination Survey, 2004. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2011 May;8(3):A56. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3103561&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Barreira T V, Staiano AE, Harrington DM, Heymsfield SB, Smith SR, Bouchard C, et al. Anthropometric correlates of total body fat, abdominal adiposity, and cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of men and women. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012 May;87(5):452–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560524>
29. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* [Internet]. 2004 Feb [cited 2012 Oct 3];35(2):426–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14757893>
30. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. [Internet]. *Circulation*. 2006 [cited 2012 Oct 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407573>
31. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Stroke — United States, 2006–2010. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2012;61(20):379–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622094>
32. Kleindorfer DO, Khoury J, Moomaw CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, et al. Stroke incidence is decreasing in whites but not in blacks: a population-based estimate of temporal trends in stroke incidence from the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke* [Internet]. 2010 Jul;41(7):1326–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2904073&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

33. Farmer MM, Ferraro KF. Are racial disparities in health conditional on socioeconomic status? *Soc Sci Med* [Internet]. 2005 Jan;60(1):191–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482878>
34. Kim C, Eby E, Piette JD. Is education associated with mortality for breast cancer and cardiovascular disease among black and white women? *Gend Med* [Internet]. 2005 Mar;2(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115594>
35. Non AL, Gravlee CC, Mulligan CJ. Education, genetic ancestry, and blood pressure in African Americans and Whites. *Am J Public Health* [Internet]. 2012 Aug;102(8):1559–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698014>
36. Barbeau EM, Krieger N, Soobader M-J. Working class matters: socioeconomic disadvantage, race/ethnicity, gender, and smoking in NHIS 2000. *Am J Public Health* [Internet]. 2004 Feb;94(2):269–78. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1448243&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Hayes DK, Greenlund KJ, Denny CH, Neyer JR, Croft JB, Keenan NL. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in health-related quality of life among people with coronary heart disease, 2007. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2011 Jul;8(4):A78. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3136984&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Gabel J, Levitt L, Holve E, Pickreign J, Whitmore H, Dhont K, et al. Job-Based Health Benefits In 2002: Some Important Trends. *Health Aff* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2012 Oct 3];21(5):143–51. Available from: <http://content.healthaffairs.org/cgi/doi/10.1377/hlthaff.21.5.143>
39. Sloan RP, Huang M-H, Sidney S, Liu K, Williams OD, Seeman T. Socioeconomic status and health: is parasympathetic nervous system activity an intervening mechanism? *Int J Epidemiol* [Internet]. 2005 Apr;34(2):309–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659475>
40. Adler NE, Conner Snibbe A. The role of psychosocial processes in explaining the gradient between socioeconomic status and health. *Curr Dir Psychol Sci* [Internet]. 2003 Aug;12(4):119–23. Available from: <http://cdp.sagepub.com/lookup/doi/10.1111/1467-8721.01245>
41. Leganger A, Kraft P. Control constructs: Do they mediate the relation between educational attainment and health behaviour? *J Health Psychol* [Internet]. 2003 May [cited 2012 Oct 3];8(3):361–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670214>
42. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;338(3):171–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199801153380307>

43. Adler NE. Health disparities through a psychological lens. *Am Psychol* [Internet]. 2009 Nov;64(8):663–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899862>
44. Johnson W, Kyvik KO, Mortensen EL, Skytthe A, Batty GD, Deary IJ. Education reduces the effects of genetic susceptibilities to poor physical health. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 Apr;39(2):406–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861402>
45. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Aug 4 [cited 2013 Sep 19];44(3):720–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15358046>
46. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
47. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JGG, Mcpherson PR, Group W, Dyslipidemias O. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. *Can Med Assoc J*. 2000;162(April 1998):1441–7.
48. Paul O, Lepper MH, Phelan WH, Dupertuis GW, Macmillan a., Mckean H, et al. A Longitudinal Study of Coronary Heart Disease. *Circulation* [Internet]. 1963 Jul 1 [cited 2014 Jun 24];28(1):20–31. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.28.1.20>
49. Superko HR, King S. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan 29 [cited 2014 Jun 24];117(4):560–8; discussion 568. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227396>
50. Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2003 Jun;80(6):635–8, 631–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856073>
51. Sliwa K, Lyons JG, Carrington MJ, Lecour S, Marais a D, Raal FJ, et al. Different lipid profiles according to ethnicity in the Heart of Soweto study cohort of de novo presentations of heart disease. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2012 Aug [cited 2013 Aug 26];23(7):389–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3721871&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. Goff DC, Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* [Internet]. 2006 Mar 7 [cited 2013 Aug 29];113(5):647–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461837>

53. Willey J, Rodriguez C, Carlino R. Race-ethnic differences in the association between lipid profile components and risk of myocardial infarction: The Northern Manhattan Study. *Am Hear ...* [Internet]. 2011 [cited 2013 Sep 19];161(5):886–92. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870311000883>
54. Frank ATH, Zhao B, Jose PO, Azar KMJ, Fortmann SP, Palaniappan LP. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation* [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2014 Jun 23];129(5):570–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192801>
55. Chang M, Ned RM, Hong Y, Yesupriya A, Yang Q, Liu T, et al. Racial/ethnic variation in the association of lipid-related genetic variants with blood lipids in the US adult population. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Jun 25];4(5):523–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831959>
56. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2013 Sep 12];175(4):315–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234482>
57. Iii ATP, Quick GA, Reference D. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference.
58. Li C, Ford ES, Meng Y-X, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Sep 12];7:4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2292689&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Sumner AE, Harman JL, Buxbaum SG, Miller B V, Tambay A V, Wyatt SB, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio fails to predict insulin resistance in African-American women: an analysis of Jackson Heart Study. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Sep 12];8(6):511–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3125564&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1986 Jul 1 [cited 2014 May 27];124(1):17–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8484372>
61. Maiese DR. Healthy people 2010—leading health indicators for women. *Womens Health Issues*. 2010;12(4):155–64.
62. Lethbridge-Cejku M, Schiller JS, Bernadel L. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2002. *Vital Health Stat* 10. 2004 Jul;(222):1–151.

63. Lin SX, Carnethon M, Szklo M, Bertoni A. Racial/ethnic differences in the association of triglycerides with other metabolic syndrome components: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Aug 31];9(1):35–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3125569&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. Sumner A, Zhou J, Doumatey A. Low HDL-Cholesterol with Normal Triglyceride Levels is the Most Common Lipid Pattern in West Africans and African Americans with Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Disease Prevention. *CVD Prev ...* [Internet]. 2010 [cited 2013 Sep 19];5(3):75–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187545701000080X>
65. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* [Internet]. 2009 May 5;(13):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634296>
66. Despres J-P, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon a. S, Rao DC, et al. Race, Visceral Adipose Tissue, Plasma Lipids, and Lipoprotein Lipase Activity in Men and Women : The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2013 Oct 21];20(8):1932–8. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.ATV.20.8.1932>
67. Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance to coronary risk in Afro-Caribbeans compared with Europeans. *Diabetologia* [Internet]. 1994 Aug;37(8):765–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988778>
68. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, Vavady AN. Ethnic and Socioeconomic Differences in Cardiovascular Disease Risk Factors Findings for Women From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *JAMA*. 1998;280(4):1988–94.
69. Scuteri A, Vuga M, Najjar S. Education eclipses ethnicity in predicting the development of the metabolic syndrome in different ethnic groups in midlife: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN. *Diabet ...* [Internet]. 2008 [cited 2013 Sep 19];25(12):1390–9. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2008.02596.x/full>
70. Merkin SS, Karlamangla A, Crimmins E, Charette SL, Hayward M, Kim JK, et al. Education differentials by race and ethnicity in the diagnosis and management of hypercholesterolemia: a national sample of US adults (NHANES 1999–2002). *Int J ...* [Internet]. 2009 [cited 2013 Sep 19];54(3):166–74. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00038-008-7030-4>
71. Hall S, Talmud PJ, Cook DG, Wicks PD, Rothwell MJ, Strazzullo P, et al. Frequency and allelic association of common variants in the lipoprotein lipase gene in different ethnic groups: the Wandsworth Heart and Stroke Study. *Genet Epidemiol* [Internet]. 2000 Mar;18(3):203–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10723106>

72. Hall S, Chu G, Miller G. A common mutation in the lipoprotein lipase gene promoter, - 93T/G, is associated with lower plasma triglyceride levels and increased promoter activity in vitro. *Arter Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1997 [cited 2013 Sep 30];1969–76. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/17/10/1969.short>
73. Talmud PJ, Hall S, Holleran S, Ramakrishnan R, Ginsberg HN, Humphries SE. LPL promoter - 93T/G transition influences fasting and postprandial plasma triglycerides response in African-Americans and Hispanics. *J Lipid Res* [Internet]. 1998 Jun;39(6):1189–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643350>
74. Mailly F, Fisher RM, Nicaud V, Luong L a, Evans a E, Marques-Vidal P, et al. Association between the LPL-D9N mutation in the lipoprotein lipase gene and plasma lipid traits in myocardial infarction survivors from the ECTIM Study. *Atherosclerosis* [Internet]. 1996 Apr 26;122(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8724108>
75. Ordovas JM. Dietary Fat Intake Determines the Effect of a Common Polymorphism in the Hepatic Lipase Gene Promoter on High-Density Lipoprotein Metabolism: Evidence of a Strong Dose Effect in This Gene-Nutrient Interaction in the Framingham Study. *Circulation* [Internet]. 2002 Oct 21 [cited 2013 Sep 30];106(18):2315–21. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000036597.52291.C9>
76. Tai ES, Corella D, Deurenberg-yap M, Cutter J, Chew SK, Tan CE, et al. Dietary fat interacts with the -514C>T polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on plasma lipid profiles in a multiethnic Asian population: the 1998 Singapore National Health Survey. *J Nutr*. 2003;133(11):3399–408.
77. Zhang C, Lopez-Ridaura R, Rimm EB, Rifai N, Hunter DJ, Hu FB. Interactions between the -514C>T polymorphism of the hepatic lipase gene and lifestyle factors in relation to HDL concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 Jun;81(6):1429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941898>
78. Nettleton J a, Steffen LM, Ballantyne CM, Boerwinkle E, Folsom AR. Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Sep 30];194(2):e131–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2248232&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
79. Deo RC, Reich D, Tandon A, Akyzbekova E, Patterson N, Waliszewska A, et al. Genetic differences between the determinants of lipid profile phenotypes in African and European Americans: the Jackson Heart Study. *PLoS Genet* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 21];5(1):e1000342. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2613537&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

80. Basu A, Tang H, Lewis CE, North K, Curb JD, Quertermous T, et al. Admixture mapping of quantitative trait loci for blood lipids in African-Americans. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2013 Oct 21];18(11):2091–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2722229&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
81. Giolo SR, Soler JMP, Greenway SC, Almeida M a a, de Andrade M, Seidman JG, et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 24];20(1):111–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3234512&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
82. Price AL, Butler J, Patterson N, Capelli C, Pascali VL, Scarnicci F, et al. Discerning the ancestry of European Americans in genetic association studies. *PLoS Genet* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Jan 6];4(1):e236. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2211542&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
83. Tian C, Plenge RM, Ransom M, Lee A, Villoslada P, Selmi C, et al. Analysis and application of European genetic substructure using 300 K SNP information. *PLoS Genet* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Dec 11];4(1):e4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2211544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
84. Tayo BO, Teil M, Tong L, Qin H, Khitrov G, Zhang W, et al. Genetic background of patients from a university medical center in Manhattan: implications for personalized medicine. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jan 21];6(5):e19166. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3087725&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
85. Cooper RS, Tayo B, Zhu X. Genome-wide association studies: implications for multiethnic samples. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2008 Oct 15 [cited 2013 Dec 16];17(R2):R151–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2782359&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. Saloum de Neves Manta F, Pereira R, Vianna R, Rodolfo Beuttenmüller de Araújo A, Leite Góes Gitaí D, Aparecida da Silva D, et al. Revisiting the genetic ancestry of Brazilians using autosomal AIM-Indels. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jan 7];8(9):e75145. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3779230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Santos NPC, Ribeiro-Rodrigues EM, Ribeiro-Dos-Santos AKC, Pereira R, Gusmão L, Amorim A, et al. Assessing individual interethnic admixture and population substructure using a 48-insertion-

- deletion (INSEL) ancestry-informative marker (AIM) panel. *Hum Mutat* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Jan 7];31(2):184–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19953531>
88. Pena SDJ, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FDSG, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Dec 22];6(2):e17063. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3040205&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 89. Phillips C, Fernandez-Formoso L, Gelabert-Besada M, Garcia-Magariños M, Santos C, Fondevila M, et al. Development of a novel forensic STR multiplex for ancestry analysis and extended identity testing. *Electrophoresis* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jan 9];34(8):1151–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400880>
 90. Kosoy R, Nassir R, Tian C, White P. Ancestry informative marker sets for determining continental origin and admixture proportions in common populations in America. *Hum Mutat* [Internet]. 2009 [cited 2013 Dec 22];30(1):69–78. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.20822/full>
 91. Galanter JM, Gignoux CR, Torgerson DG, Roth L a, Eng C, Oh SS, et al. Genome-wide association study and admixture mapping identify different asthma-associated loci in Latinos: the Genes-environments & Admixture in Latino Americans study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Nov 25];134(2):295–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406073>
 92. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Apr 9];35(2):237–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373375>
 93. Lima-Costa MF, Firmo JO a, Uchoa E. Cohort profile: the Bambui (Brazil) Cohort Study of Ageing. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Apr 9];40(4):862–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805109>
 94. Barreto ML, Cunha SS, Alcântara-Neves N, Carvalho LP, Cruz A a, Stein RT, et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). *BMC Pulm Med* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Apr 9];6:15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1559717&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 95. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick N a, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet* [Internet]. 2006 Aug [cited 2012 Oct 3];38(8):904–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862161>

96. Alexander D, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res* [Internet]. 2009 [cited 2013 Nov 6];1655–64. Available from: <http://genome.cshlp.org/content/19/9/1655.short>
97. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira M a R, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2007 Sep [cited 2013 Dec 11];81(3):559–75. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1950838&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via M, et al. Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. *PLoS Genet* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Oct 3];8(3):e1002554. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3297575&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
99. Holsinger KE, Weir BS. Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting F_{ST} . *Nat Rev Genet* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Dec 11];10(9):639–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687804>
100. Rosenberg N a, Li LM, Ward R, Pritchard JK. Informativeness of genetic markers for inference of ancestry. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2003 Dec;73(6):1402–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1180403&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
101. Shriver M, Kennedy G, Parra E. The genomic distribution of population substructure in four populations using 8,525 autosomal SNPs. ... *genomics* [Internet]. 2004 [cited 2013 Dec 17];1(4). Available from: <http://henrystewart.metapress.com/index/N06801270512518J.pdf>
102. Lamason RL, Mohideen M-APK, Mest JR, Wong AC, Norton HL, Aros MC, et al. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* [Internet]. 2005 Dec 16 [cited 2014 Jan 26];310(5755):1782–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357253>
103. Beleza S, Johnson N a, Candille SI, Absher DM, Coram M a, Lopes J, et al. Genetic architecture of skin and eye color in an African-European admixed population. *PLoS Genet* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jan 26];9(3):e1003372. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3605137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
104. Yang N, Li H, Criswell L a, Gregersen PK, Alarcon-Riquelme ME, Kittles R, et al. Examination of ancestry and ethnic affiliation using highly informative diallelic DNA markers: application to diverse and admixed populations and implications for clinical epidemiology and forensic medicine. *Hum*

- Genet [Internet]. 2005 Dec [cited 2013 Dec 23];118(3-4):382–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16193326>
105. Shtir CJ, Marjoram P, Azen S, Conti D V, Le Marchand L, Haiman C a, et al. Variation in genetic admixture and population structure among Latinos: the Los Angeles Latino eye study (LALES). BMC Genet [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Dec 23];10:71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3087512&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 106. Manichaikul A, Palmas W, Rodriguez CJ, Peralta C a, Divers J, Guo X, et al. Population structure of Hispanics in the United States: the multi-ethnic study of atherosclerosis. PLoS Genet [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Oct 3];8(4):e1002640. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3325201&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 107. Wang Z, Hildesheim A, Wang SS, Herrero R, Gonzalez P, Burdette L, et al. Genetic admixture and population substructure in Guanacaste Costa Rica. PLoS One [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Dec 23];5(10):e13336. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2954167&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 108. Kuhn PC, Horimoto ARVR, Sanches JM, Vieira Filho JPB, Franco L, Fabbro AD, et al. Genome-wide analysis in Brazilian Xavante Indians reveals low degree of admixture. PLoS One [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jan 8];7(8):e42702. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3416854&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>